

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y**  
**PODOLOGÍA**



**EFICACIA DE LOS IMPULSOS ELÉCTRICOS DE BAJO**  
**VOLTAJE EN LA FASCIOSIS PLANTAR**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**Pedro Chana Valero**

**Bajo la dirección de los doctores**

**Juan Vicente Beneit Montesinos**

**José Luis Lázaro Martínez**

**MADRID, 2013**



**Universidad Complutense de Madrid**  
**Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología**

---

# **EFICACIA DE LOS IMPULSOS ELÉCTRICOS DE BAJO VOLTAJE EN LA FASCIOSIS PLANTAR**

---

**TESIS DOCTORAL**

**PEDRO CHANA VALERO**

**Directores:**

*Prof.Dr.Juan Vicente Beneit Montesinos*

*Prof.Dr.José Luis Lázaro Martínez*

**Madrid 2013**

---

*A mis Padres y a Laura ... ∞*

## *Agradecimientos*

A **Juan Vicente Beneit** por sus consejos, por su comprensión y su generosa sabiduría tanto en lo profesional como en lo personal que me ha enriquecido como profesional y como persona.

A **Jóse Luis Lázar**, por su apoyo, su constante ayuda, su labor de orientación y su apuesta en mí que han hecho posible la realización de este trabajo.

A todos mis compañeros pero sobretudo **amigos** de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid por su ayuda y apoyo incondicional sin el cual todo hubiera sido mucho más difícil.

A **Raquel Valero** y a **Maria Ángeles Atín** por introducirme en el mundo de la investigación y apoyarme todos estos años, sin vosotras no estaría aquí.

A todo el equipo de la **Biblioteca de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología**, por su efectividad en la ayuda recibida.

Al Departamento de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid y en especial a **Roberto Cañadas** por su desinteresada y vital ayuda en la realización de este trabajo.

A todos los **pacientes** que tan desinteresadamente se han prestado a colaborar para realizar esta investigación. A ellos se debe este trabajo, esperando que redunde en beneficio de otros enfermos.

A todas las personas que de un modo u otro han colaborado con sus consejos, su trabajo y buen hacer en la realización de este trabajo y a todos aquellos que en alguna ocasión se interesaron porque todo fuera bien.

A mis **Padres**, gracias por todo, todo.. y a **Laura** por tu apoyo incondicional, tu paciencia y comprensión, la mitad de este trabajo es tuyo.

Al resto de mi **familia**, a **mis amigos y compañeros**, por el apoyo continuo, por su paciencia y comprensión.



<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>9.</b>
1.1. Fasciosis, Incidencia y Prevalencia	10.
1.2 Etiología y Factores de Riesgo	11.
1.3 Anatomía y Biomecánica	13.
1.3.1 Mecanismo de Windlass	14.
1.4 Patomecánica	16.
1.4.1 Relación Gastrosolea y Fascia Plantar	18.
1.4.2 Consideraciones durante la marcha	19.
1.4.3 Histopatología	20.
1.5 Características Clínicas y Diagnóstico	22.
1.6 Abordaje Terapéutico	25.
1.6.1 Tratamiento Conservador	26.
1.6.2 Tratamiento Quirúrgico	28.
1.6.3 Nuevas vías de Tratamiento	29.
1.7 Angiogénesis	31.
1.7.1 Óxido Nítrico [NO]	32.
1.7.2 Factor Crecimiento Endotelial Vascular [VEGF]	33.
1.7.3 Electrofisiología Angiogénica Terapéutica	35.
1.7.3.1 Electroestimulación Endógena	38.
1.8 PhyBack (PBK-2C)	39.
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>42.</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b>	<b>45.</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>48.</b>

## **5. MATERIAL Y MÉTODO ..... 51.**

5.1. Descripción del estudio.....	52.
5.1.1. Tipo Investigación.....	52.
5.1.2. Población diana .....	52.
5.1.3. Muestra.....	52.
5.1.4. Criterios de inclusión.....	53.
5.1.5. Criterios de exclusión.....	54.
5.1.6. Descripción variables de estudio.....	55.
5.1.7. Confirmación diagnóstica de FP.....	56.
5.1.8. Método recogida información.....	57.
5.1.9. Asignación pacientes a los brazos de estudio.....	60.
5.1.10. Protocolo de actuación.....	61.
5.1.10.1. Aplicación clínica PBK-2C.....	62.
5.1.10.2. Protocolo de extracción sanguínea.....	65.
5.1.10.3. Técnicas de determinación molecular.....	66.
5.1.10.3.1. Determinación VEGF.....	66.
5.1.10.3.2. Determinación NO.....	67.
5.1.10.4. Protocolo de tratamiento conservador.....	68.
5.1.11. Cronograma.....	69.
5.2. Tamaño muestral .....	71.
5.3. Método estadístico .....	72.
5.4. Cuestiones éticas.....	72.
5.5. Características demográficas .....	73.

## **6. RESULTADOS ..... 77.**

6.1. Resultados determinaciones analíticas.....	79.
6.1.1. Determinación de VEGF.....	79.
6.1.1.1. Resultados determinaciones VEGF por grupos.....	79.
6.1.1.2. Resultados determinaciones VEGF entre grupos.....	81.

6.1.2. Determinación de [NO].....	84.
6.1.2.1. Resultados determinaciones NO por grupos.....	85.
6.1.2.2. Resultados determinaciones NO entre grupos.....	87.
6.2. Resultados variables clínicas durante el periodo de intervención.....	89.
6.2.1    Día 1.....	89.
6.2.2    Día 5.....	91.
6.2.2.1 Evolución dolor a día 5.....	91.
6.2.2.1.1 Evolución dolor por grupos.....	91.
6.2.2.1.2 Evolución dolor entre grupos.....	91.
6.2.2.2 Evolución goniometría a día 5.....	93.
6.2.2.2.1 Evolución goniometría por grupos.....	93.
6.2.2.2.2 Evolución goniometría entre grupos.....	94.
6.2.3    Día 30.....	96.
6.2.3.1 Evolución dolor a día 30.....	96.
6.2.3.1.1 Evolución dolor por grupos.....	96.
6.2.3.1.2 Evolución dolor entre grupos.....	97.
6.2.3.1.3 Presencia dolor entre grupos.....	98.
6.2.3.2 Evolución goniométrica a día 30.....	99.
6.2.3.2.1 Evolución goniométrica por grupos.....	99.
6.2.3.2.2 Evolución goniométrica entre grupos.....	100.
6.2.3.3 Evolución grosor fascia plantar a día 30.....	102.
6.2.3.3.1 Evolución grosor por grupos.....	102.
6.2.3.3.2 Evolución grosor entre grupos.....	103.
6.2.3.3.3 Presencia signos clínicos de FP.....	104.
6.3    Correlación características descriptivas y analíticas .....	105.
6.3.1    Correlación descriptivas y VEGF.....	105.
6.3.2    Correlación descriptivas y NO.....	106.
6.3.3    Correlación entre clínicas significativas y analíticas.....	107.
6.3.3.1 Incremento VEGF y disminución clínica.....	107.
6.3.3.2 Incremento NO y disminución clínica.....	108.
6.4    Evolución de las variables clínicas durante periodo seguimiento.....	109.
6.4.1    Seguimiento a 3 meses.....	109.



6.4.1.1	Evolución dolor 3 meses.....	109.
6.4.1.1.1	Evolución dolor por grupos.....	109.
6.4.1.1.2	Evolución dolor entre grupos.....	110.
6.4.1.1.3	Presencia dolor entre grupos.....	110.
6.4.1.2	Evolución goniométrica a los 3 meses.....	111.
6.4.1.2.1	Evolución goniométrica por grupos.....	112.
6.4.1.2.2	Evolución goniométrica entre grupos.....	113.
6.4.1.3	Evolución grosor de la fascia plantar a los 3 meses...	114.
6.4.1.3.1	Evolución grosor por grupos.....	114.
6.4.1.3.2	Evolución grosor entre grupos.....	115.
6.4.1.3.3	Presencia de signos clínicos.....	115.
6.4.2	Seguimiento a 6 meses.....	116.
6.4.2.1	Evolución dolor 6 meses.....	116.
6.4.2.1.1	Evolución dolor por grupos.....	116.
6.4.2.1.2	Evolución dolor entre grupos.....	117.
6.4.2.1.3	Presencia dolor entre grupos.....	117.
6.4.2.2	Evolución goniométrica a los 6 meses.....	118.
6.4.2.2.1	Evolución goniométrica por grupos.....	118.
6.4.2.2.2	Evolución goniométrica entre grupos.....	119.
6.4.2.3	Evolución grosor de la fascia plantar a los 6 meses...	121.
6.4.2.3.1	Evolución grosor por grupos.....	121.
6.4.2.3.2	Evolución grosor entre grupos.....	122.
6.4.2.3.3	Presencia de signos clínicos.....	123.
6.5	Gráficas de evolución variables significativas.....	123.
<b>7. DISCUSIÓN</b>		<b>127.</b>
<b>8. CONCLUSIÓN</b>		<b>155.</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>		<b>158.</b>
<b>10. ANEXOS</b>		<b>171.</b>
<b>11. RESUMEN INGLÉS</b>		<b>186.</b>





# ***1. INTRODUCCIÓN*** ♦

### 1.1 FASCIOSIS, INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La Fasciosis Plantar [FP] fue descrita por primera vez en 1812 por Wood, atribuyéndola como una patología secundaria a la tuberculosis (1). En 1965 Lapidus y Guidotti determinaron que la denominación de talón doloroso se usaba deliberadamente en preferencia antes que cualquier diagnóstico etiológico más preciso cuando la causa de la entidad clínica específica era desconocida (2). Hoy en día esta afirmación aún se puede mantener en la FP, aunque se intercala con el síndrome del espolón o talón doloroso como el origen de la patología en vez de dolor a lo largo del recorrido de la fascia como síntoma y se la conoce por muchos nombres como fascitis, talón del corredor, síndrome del espolón calcáneo, entesopatía calcánea, bursitis subcalcánea, dolor subcalcáneo, periostitis calcánea, neuritis y calcaneodinia entre otras (3).

La FP es la causa más común de dolor inferior del talón (3-5). La incidencia y la prevalencia a día de hoy son inciertas, aun así se ha estimado que el 7% de la población mayor de 65 años presenta dolor en el tubérculo de inserción del calcáneo (6). Son entre el 10 y el 15% de todos los pacientes con dolor en el pie que necesitan atención médica en EE.UU (7-9), produciéndose entre 600.000 y dos millones de casos anuales (10-12). En 2004 Dunn et al obtuvieron una prevalencia en su estudio comunitario en el sur de Australia de más de 3.000 personas del 17,4% (6).

Es una condición muy común en atletas corredores (10, 13-15), en no deportistas en los que su profesión requiera largos periodos de tiempo en bipedestación con carga de peso (10, 16, 17) y en individuos que presenten artritis inflamatoria (18, 19). Aproximadamente entre un 10% y un 20% de la población la sufrirá una vez a lo largo de su vida (5, 9, 12), y es más frecuente a partir de la quinta década de la vida, aunque el pico de edad es menor en la población deportista.

En deportistas, que son la 2ª mayor distribución de FP, son el 25% de todas las lesiones del pie de corredores (20) y aproximadamente entre el 8-10% de todas las lesiones deportivas. Se estima que afectará al 10% de los corredores alguna vez y en la misma proporción que a cualquier persona a lo largo de su vida (1, 8, 15).

En la mayoría de los casos de FP el proceso suele ser autolimitado (3) y la resolución de los síntomas, aunque variable, se produce en general a lo largo de un periodo que oscila entre los 10 y los 12 meses de media (9, 21-23).

## **1.2 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

Es difícil relacionar las variables con la patología debido a la dificultad de comprensión de su etiología, que suele ser desconocida en la mayoría de los casos (10, 24-26). Se sabe que es una patología que afecta al medio y al retropié, sobretudo en la inserción de la aponeurosis plantar en el tubérculo medial del calcáneo.

Como pronóstico, la condición de la FP en una gran parte de los pacientes está autolimitada y tal como viene se va (5, 22), y aunque se considera que los factores de riesgo son desconocidos, existen una gran cantidad de factores de riesgo sugeridos.

Dubin concluyó en sus estudios que la única variable asociada a la intensidad de la FP es el índice de masa corporal (IMC), y que una flexión dorsal por debajo de 20° aumenta el riesgo de sufrir una FP (27). Riddle et al obtuvieron que la limitación de la dorsiflexión es más significativa que la correlación de la obesidad o el mantenimiento de peso largos periodos de tiempo (25).

Bartold afirmó en 2004 que el 65% de los pacientes no atletas con FP presentaban sobrepeso, y en un 70% de los casos fue unilateral (28). Riddle añadió que la obesidad no solo aumenta el riesgo, sino que también disminuye la funcionalidad del pie siendo proporcional al IMC. Obtuvieron los siguientes factores de riesgo independientes: disminución de la flexión dorsal como la más influyente, aumento del IMC y un mayor tiempo en bipedestación (bipedestación prolongada) (11).

Boberg et al relacionan esta limitación de la flexión dorsal de tobillo como una alteración secundaria a un pie equino producido por una retracción del complejo gastro-sóleo (29). En la última revisión de las guías clínicas, asociadas a la clasificación internacional de funcionalidad, discapacidad y salud se le adjudicó un grado de evidencia B a la presencia de limitación de la flexión dorsal y a un elevado IMC (30).

Cada vez está más consensuado que el hallazgo de un espolón calcáneo es una consecuencia directa de la FP y no un factor causal (2, 31). A día de hoy aún existe controversia sobre la influencia del sexo, sin evidencia al respecto (2, 8, 28), pero sí que han sido demostrados otros posibles factores de riesgo como son las alteraciones estructurales del pie, como por ejemplo el pie equino, varo, valgo, plano y cavo (27), aumento de la edad, mal uso del calzado y mayor intensidad en las A.V.D (32).

En resumen la FP se considera una patología multifactorial secundaria a diversos factores de riesgo como son la anatomía, biomecánica y medioambiente, y generalmente caracterizada como un síndrome por sobreuso (9, 10, 25). Los factores de riesgo más influyentes sugeridos por los autores hasta el día de hoy son sobrepeso, bipedestación prolongada, limitación flexión dorsal de tobillo y limitación flexión dorsal 1ª metatarsofalángica. La disminución de la flexión dorsal, el aumento del Índice de Masa Corporal (IMC), ambos con un grado de evidencia (B) demuestran que influye en la calidad de vida de la persona que sufre de FP como lo recogieron Mc Poil et al en 2008 en su Guía Clínica asociada a la clínica practica a través del cuestionario de Salud y Calidad de Vida SF-36 (30).

### 1.3 ANATOMÍA Y BIOMECÁNICA

Anatómicamente no se trata de una fascia plantar, sino que de una aponeurosis plantar (AP) o aponeurosis tendinosa (13, 17, 33). La AP está formada por fibras blancas longitudinalmente organizadas y está dividida en 3 porciones: central, lateral y medial.

La porción central es la más gruesa, se inserta en la tuberosidad medial del calcáneo donde es más delgada, posterior al origen del tendón común del flexor corto de los dedos, y presenta una anchura en su porción media de 1.5 a 2cm (34). Está inmediatamente profunda a la fascia superficial de la superficie plantar, y cubre al flexor largo de los dedos (34-36).

Distalmente al nivel de las articulaciones metatarsofalángicas la porción central de la AP se divide en 5 fascículos, uno para cada dedo. Cada fascículo se divide en 2 ramas, una superficial y otra profunda. La rama profunda se inserta en la articulación metatarsofalángica. El fascículo superficial manda fibras al ligamento natatorio y lo divide en dos surcos sagitales que recubren el tendón flexor de cada dedo, hasta su inserción (37). Del 2º al 5º meta, esta fosa o surco sagital se inserta en la placa plantar, ligamentos interóseos y en el ligamento metatarsal transverso profundo. En el 1º dedo, el septo sagital se divide en una rama lateral y otra medial que se insertan en la placa plantar y en los huesos sesamoideos y ambos septos sagitales continúan con unas fibras verticales hasta insertarse en la piel (34-36, 38).

La porción lateral de la AP se inserta en la cara lateral del proceso medial del calcáneo cubriendo la superficie del musculo abductor del 5º meta, presenta una anchura de 1 a 1.5 cm. Esta porción continua medialmente con la porción central de la AP y lateralmente con la fascia dorsal (34, 37). Distalmente se divide en dos bandas, una medial que envuelve al abductor del 5º meta y se inserta en la placa plantar del 3º meta y a veces de la 4º articulación metatarsofalángica. La banda lateral se inserta en la base del 5º meta y se convierte en el ligamento metatarso-calcáneo (34-37).



La porción medial de la AP es fina, se ancla tras el ligamento laciniado y cubre la superficie del musculo abductor largo. Esta porción de la AP continua medialmente con la fascia dorsal y lateralmente con la porción central de la AP (34).

Hicks definió la función de la fascia plantar en 1954 como el estabilizador del Arco Lateral Interno (ALI) en la fase final de la marcha proporcionando rigidez y estabilidad al pie durante la fase de propulsión. También descubrió que la dorsiflexión aumenta la tensión de la fascia, aumentando la altura del ALI y disminuyendo la longitud del mismo, cambiando la relación de todas las articulaciones cada una de manera diferente. Permite la unión de los huesos metatarsales con los ligamentos del antepié y corrige un inicio temprano de la pronación de la marcha (39, 40).

Existe un concepto muy importante para entender la biomecánica del pie, que es la relación que existe entre la fascia plantar y el mecanismo de Windlass. El mecanismo de Windlass describe la manera en que la fascia plantar soporta al pie durante actividades en bipedestación, es decir durante la carga de peso corporal. El concepto “Windlass” significa la pretensión de una cuerda o cable.

La tensión por estiramiento de la fascia plantar impide la desestabilización del calcáneo y huesos metatarsales y mantiene al arco longitudinal interno, previniendo el colapso del pie por su orientación y fuerza anatómica y su fuerza tensil (41, 42).

### **1.3.1 MECANISMO DE WINDLASS**

El mecanismo de windlass describe el efecto que tiene la dorsiflexión de las falanges en el pie. La dorsiflexión de las falanges tensa la fascia plantar, que obliga al arco a ascender; en contra el mecanismo de windlass inverso describe el efecto que tiene el pie sobre las falanges: al cargar el peso a través del pie este produce una tracción de la fascia plantar que origina una flexión plantar. Estudios reconocidos por Hicks y Sarrafian afirman que se produce por un aumento de la tensión de la aponeurosis plantar (34, 39).

La dorsiflexión durante la fase propulsiva de la marcha “enrolla” la fascia a nivel de las cabezas metatarsales. Este “enrollamiento” de la fascia acorta la distancia entre la inserción de la fascia en el tubérculo medial del calcáneo y las cabezas metatarsales elevando el arco lateral interno. El acortamiento de la FP resultante de la dorsiflexión del hallux es la esencia del principio del mecanismo de windlass (13, 43) (42, 44).

La fascia o aponeurosis plantar aparte de su implicación con el mecanismo de windlass presenta una relación funcional con el tendón de Aquiles, sufriendo la tracción más la retracción gastro-solea, tendón tibial posterior y los ligamentos plantares. Concepto muy importante a tener en cuenta ya que la fascia plantar no es elástica, no disipa fuerzas como nos describió Cartson, ya que solo obtuvo un 4% de flexibilidad en fascia de cadáveres antes de romperse a 90kg de presión en su estudio con cadaveres (45).

La acción dinámica de la FP es de gran interés biomecánico ya que representa junto con el ligamento largo plantar y el ligamento de Spring la estructura más importante en mantener la integridad del arco lateral interno del pie, y que presenta también una importante función de almacenamiento energético como ya describió Ker et al en 1987 (46). Estudios recientes llevados a cabo en el 2009 sugieren que las fuerzas musculares del tobillo pueden pretensar la FP antes del choque de talón durante la fase inicial del apoyo. Los resultados de este estudio demostraron que la FP experimenta una tensión significativamente mucho mayor durante la fase inicial del apoyo que en la fase de reposo en todos los sujetos, con lo que sí que se produce una pretensión de la FP antes del apoyo (47).

Wearing y Smeathers anteriormente demostraron que los pacientes con FP realizaban cambios antiálgicos durante la marcha como la disminución de la fuerza de apoyo bajo el retropié y antepié del pie sintomático, sin embargo aumentaban la carga digital (48).

## 1.4 PATOMECÁNICA

Biomecánicamente se clasifica como una lesión por sobrecarga de la fascia plantar (3, 13, 49). La evidencia del papel biomecánico del arco lateral interno afuncional en el desarrollo de la FP es equívoca. La relación altura-longitud del arco lateral interno ha sido comúnmente implicada en la aparición de la FP por diversos estudios.

Presentar un arco lateral interno disminuido más la pronación del pie aumentan la carga tensil de la fascia plantar y por ello aumentan el riesgo de micro-roturas mediante estrés en pronación prolongado de la inserción de la fascia en el calcáneo (39, 50). Thordarson et al (51) obtuvieron que el músculo que más estabilidad proporciona al ALI durante la fase de apoyo de la marcha es el tibial posterior, controlando en excéntrico la pronación y reduciendo la tensión en la fascia plantar. Una excesiva pronación puede debilitar a este músculo afectando directamente a la fascia plantar ya que minimiza el uso eficiente del mecanismo de Windlass secundaria a la inestabilidad existente durante la fase propulsiva de la marcha (14).

También se ha demostrado que cargas repetitivas excesivas tras largos periodos de carrera pueden originar un proceso inflamatorio agudo, el cual puede derivar en fibrosis o degeneración, aunque estudios recientes en pacientes con diabetes indican que la morfología de la fascia plantar puede estar relacionada a la zona regional de carga en el pie e influir en la morfología de la fascia (52-54).

Existen algunos estudios radiográficos que demuestran una mayor frecuencia de FP en aquellos sujetos con el arco lateral interno disminuido (55), pero aquellos estudios que han usado novedosas técnicas de análisis de movimiento no han encontrado diferencias significativas en el movimiento del pie o en el comportamiento del arco lateral interno entre pacientes diagnosticados de FP y sujetos sanos (48).

Wearing et al en 2007 sugieren que la intensidad o severidad del dolor y el grosor de la fascia asociados a la FP están relacionados a la carga regional de peso sobre el pie y a la forma estática de arco lateral interno del pie, aunque debido a que estos efectos no se producen en pacientes sin FP aún queda por averiguar si son las características físicas las que contribuyen a la FP o es debida a adaptaciones de la marcha antiálgica secundarias a dolor en el talón (56).

A principios de los años 90 Kwong, DeMaio y Schepsis en estudios independientes a su vez clasifican a la FP como una lesión por sobrecarga de la fascia plantar, producido por un estrés en pronación prolongado de la inserción de la fascia en su inserción con el calcáneo. Esta lesión es el resultado de un microtrauma repetitivo sobre el apoyo de talón produciendo cambios fasciales degenerativos e inflamatorios y periostitis del tubérculo medial del calcáneo (3, 13, 49).

Barret y Erredge en 2004 la definieron como un microtraumatismo repetitivo por sobreuso que produce una microlesión hasta producir en el tiempo una macrolesión, donde comparan el primer proceso de microtrauma a la tendinopatía y recalcan que los últimos estudios de las tendinopatías sugieren que la lesión no afecta al área del tendón que soporta mayor fuerza mecánica, con lo que el microtrauma repetitivo no sería la causa inicial de la FP (57).

En 2007 Braddom et al teorizan sobre el desarrollo de la FP, llegando a la conclusión de que la FP sobrecarga a la musculatura plantar que se origina en el calcáneo: adductor del hallux, cuadrado plantar, flexor corto común y abductor del quinto pudiendo llevar a la inflamación y en consecuencia al dolor en la fascia plantar (58).

Se han obtenido resultados al respecto que confirman que en pacientes con FP se produce un aumento del trabajo y de la fuerza realizada por la musculatura intrínseca como posible medida antiálgica para disminuir el estrés de la fascia plantar, este aumento de trabajo de los flexores aporta una estabilidad adicional al ALI. Estas compensaciones se pueden considerar mecanismos de defensa que aumentan la carga durante la marcha hacia el antepié (48, 59, 60).

### **1.4.1 RELACIÓN GASTROSOLEO Y FASCIA PLANTAR**

El complejo gastro-soleo (GSL) es una estructura con tres compartimentos separados que se insertan en el calcáneo a través de un tendón común, denominado tendón de Aquiles. Las fibras de colágeno del tendón de Aquiles cubren la cara posterior del calcáneo y se insertan en las capas más superficiales de la FP (41).

La aponeurosis plantar transmite grandes cantidades de fuerza hacia el antepié tanto en bipedestación como durante la marcha, el patrón de fuerza de la aponeurosis plantar y su relación con el tendón de Aquiles demuestran su importancia a la hora de transmitir esta fuerza (61, 62).

Las fuerzas combinadas se transmiten durante la marcha a través del tendón de Aquiles obteniendo una fuerza entre 1.400 y 2.600 Newtons y entre 3.100 y 5.330 durante la carrera (63-65).

Ya en 1997 Kannus et al sugirieron que las fuerzas generadas por el tendón contribuyen a patologías relacionadas con la carga como las tendinopatias (66), aunque la etiología exacta permanece desconocida. Un estudio posterior demostró que se puede observar in vitro las diferencias entre las fuerzas mediales y laterales del tríceps sural cuando se someten a carga. Debido a la orientación de las fibras, se produce un aumento de tensión durante la dorsiflexión del tobillo en la marcha, con lo que un acortamiento del GSL aumentaría la tensión generada en la fascia plantar (41, 67).

La relación con el aumento de tensión del tendón de Aquiles y la relación en la distribución de carga en la FP está creando cada vez mayor interés y mayor importancia clínica. En 2006 los estudios de Cheung entre otros resaltaron la importancia en la correlación que existe entre la puesta en tensión del tendón de Aquiles y la tensión de la fascia plantar durante la fase de carga, relacionando el aumento de tensión en el tendón de Aquiles con un aumento de estrés en la fascia plantar (68), e incluso se comienza a tener en cuenta la relación de la inserción de la fascia plantar en el calcáneo y la porción de inserción del tendón de Aquiles también en el calcáneo (45).

Un exceso de trabajo tensional del tendón de Aquiles o el estiramiento pasivo del mismo secundario a una contractura mantenida del vientre muscular del GSL es un factor mecánico plausible de sobrecarga y de alteración de la función de la fascia plantar. Con la rodilla en extensión se necesitan 10 grados de flexión dorsal de tobillo durante la marcha, si existe un acortamiento aquileo se produciría una excesiva pronación del retropié como compensación con lo que provocaría un aumento de las fuerzas tensiles en la aponeurosis plantar, pudiendo resolver en una FP (13, 25, 68).

Según Bowers y Castro en 2007, este aumento de la carga en ligamentos y musculatura intrínseca del medio y antepié es secundaria a una limitada dorsiflexión de tobillo como consecuencia de una contractura del GSL, con lo que se considera que la contractura del GSL es un hallazgo prevalente en la biomecánica de la patología del pie y tobillo, y proponen la normalización del tono muscular de la contractura del GSL como resolución (69). Con lo que es igual de importante aparte de resolver mediante el tratamiento la degeneración de la FP la normalización o corrección de los factores biomecánicos que la producen (13, 24).

#### **1.4.2 CONSIDERACIONES DURANTE LA MARCHA**

El pie presenta diferentes e importante funciones (26), realiza la propulsión y con ello el inicio de la marcha, adaptaciones a terrenos irregulares, absorber impactos y mantener el peso del cuerpo. Durante la marcha muchas fuerzas estresan el pie y alteran el ALI. La orientación de la fascia plantar ayuda a estabilizar el arco y ayuda a controlar el momento necesario de pronación y supinación del pie durante las fases de la marcha ya que una función inadecuada puede llevar a aumentar el estrés del tejido fascial (70). Una de las causas de la FP es una pronación mantenida o exceso de pronación del pie (71, 72). Los factores que pueden influir a una excesiva pronación van desde la debilidad muscular, retracción de la cadena posterior, hasta las deformidades estructurales del pie (13, 72).

Un buen control de la pronación aporta una temporización adecuada de la supinación durante la marcha. La combinación del trabajo del músculo flexor largo de los dedos, el flexor propio del hallux, el músculo peroneo lateral largo y el tendón de Aquiles permiten el momento de supinación necesario para activar el mecanismo de Windlass (51). Debilidades de musculatura proximal de la pierna como el glúteo menor, medio, tensor de la fascia lata o el músculo cuádriceps pueden contribuir a alteraciones en la biomecánica de la fascia plantar, ya que inhiben su habilidad para asistir a la parte distal de la pierna en la carga de peso y con ello conlleva a un sobreesfuerzo y mayor impacto de las estructuras del pie y a una disminución del control de pronación (73, 74).

Deformidades estructurales como un pie plano pueden contribuir al desarrollo de alteraciones en la fascia plantar, produciendo un aumento de pronación para conseguir que el antepié contacte con el suelo durante la propulsión, este exceso de pronación estresa a la fascia plantar y altera la actividad del mecanismo de Windlass (75). También el pie cavo, con un arco elevado y rígido, puede provocar alteraciones en la funcionalidad de la fascia plantar debido a la falta o déficit de pronación que estresa a la inserción de la fascia plantar (72), secundaria a la incapacidad del pie en disipar las fuerzas. Los factores que pueden contribuir a la falta de pronación son una limitación de la movilidad articular, falta de extensibilidad de la fascia plantar y una elevada retracción muscular (75).

### **1.4.3 HISTOPATOLOGÍA DE LA FASCIOSIS**

La dificultad de comprensión de la patología ha llevado a cambios en los mecanismos patológicos, pruebas diagnósticas e incluso en la nomenclatura. Antiguamente conocida como fascitis plantar, hoy en día toma fuerza el concepto de fasciosis, concepto que comenzó a usarse a finales del siglo XX a través del descubrimiento de nuevos signos clínicos como las micro-roturas y edema a través de resonancias magnéticas nucleares (RMN) y ecografías en pacientes con FP, estando siempre presente el engrosamiento de la fascia plantar (76, 77).

Babcok et al (78) definen el engrosamiento de la fascia como una compresión crónica por trauma repetitivo contra o de los vasos digitales que produce el efecto de dolor local con aumento sustancia P y glutamato activando la sensibilidad nociceptora y produciendo una inflamación perifascial.

Lemont et al en 2003 (79) afirman que a día del estudio no se habían aportado pruebas objetivas clínicas o histológicas que confirmaran a todos aquellos investigadores que afirmaron la presencia de inflamación en la FP describiéndola como fascitis. Sin existir evidencia de ninguno de los signos de inflamación que en su fase aguda presenta la clásica sintomatología; dolor, calor, rubor, inflamación y pérdida de la funcionalidad, histológicamente por la acumulación leucocitaria, y que en su fase crónica se caracteriza por una infiltración de macrófagos linfocitos y células plasmáticas, destrucción de tejidos y proceso reparador con proliferación vascular y fibrosis (80). Con lo que el diagnóstico común de la FP no aporta pruebas objetivas o evidencia científica de signos inflamatorios.

Más adelante Weil et al en 2008 entre otros a través de estudios histológicos obtuvieron los siguientes hallazgos no inflamatorios en pacientes con fascitis plantar: Degeneración mixoide, fragmentación y degeneración de la fascia en inserción, pérdida de la elasticidad normal, alteración de la fisiología nociceptora, ectasia vascular, necrosis del colágeno, hiperplasia fibroblástica y calcificación matricial (9, 10, 79, 81), al igual que anteriormente otros investigadores como Schepsis et al, que observaron en fascias postquirúrgicas la presencia de engrosamiento de la fascia en su inserción (49), o Tountas, que apreció una degeneración de la fascia sin inflamación (82), obteniendo así una evidencia objetiva que defiende la presencia de cambios patológicos degenerativos no inflamatorios. Lo que demuestra clínicamente que el diagnóstico de fasciosis plantar como un diagnóstico más acertado que el de fascitis, abriendo así una nueva perspectiva al tratamiento a través de nuevas vías como la regeneración de la fascia plantar fibrótica, avascular y degenerada.



## 1.5 DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La Fasciosis Plantar es un diagnóstico clínico basado en el historial del paciente y en un examen clínico (9, 24, 83). Podemos llegar a la conclusión ya universal con un grado de evidencia clínica de B (30) de que los síntomas patognomónicos son dolor a los primeros pasos de la mañana y dolor tras largos periodos de reposo o de bipedestación mantenida (9, 10, 23, 24, 83) a lo largo de la fascia plantar cuya irradiación puede ir desde la inserción a la cabeza de los metatarsos hasta la porción medial en la cara medial del tubérculo del calcáneo donde el dolor es mayor (17, 23). Los síntomas suelen ser insidiosos, con periodos de dolor agudo e incapacitante (10, 23).

El dolor también puede manifestarse como una sensación incómoda o dolor profundo puntual localizado en el tubérculo medial calcáneo. La carga de peso continuada agrava la sintomatología y el reposo la mejora. El dolor de la fascia plantar se hace más evidente al aumentar la dorsiflexión de las falanges que aumentan la tensión de la fascia plantar o del mecanismo de Windlass, por ello cualquier actividad que aumente la tensión de la fascia plantar como andar descalzo sin apoyo en el arco lateral interno, subir escaleras o de puntillas pueden agravar el dolor (17, 23).

El diagnóstico de la FP es inmediato, pero no se realiza una propia y correcta educación del paciente sobre su condición (84). Se realiza por norma general un diagnóstico diferencial con las fracturas de calcáneo por estrés, atrapamiento nervioso, tendinitis aquilea, bursitis retrocalcánea, alteraciones de la articulación subastragalina y atrofia de la grasa plantar (23, 85).

Es interesante mencionar que los espolones calcáneos no confirman un diagnóstico de FP, ya que como se ha obtenido en anteriores estudios el 50% de los pacientes con FP no presentaron espolón y el 15% de los pacientes asintomáticos presentaron espolón calcáneo (24, 83, 86), aunque adicionalmente la formación de espolón calcáneo está fuertemente asociado con presentar dolor bajo el talón como nos sugiere Mc Millan et al en 2009 (87).

Con respecto al atrapamiento nervioso, el diagnóstico diferencial más frecuente se realiza con el nervio tibial, nervio plantar (medial o lateral) o calcáneo como nos indica Alshami et al en 2006. También son importantes las estructuras perifasciales, sobretudo la bursa subcalcánea y la rama medial del nervio tibial posterior que se encuentran comprometidas en la FP crónica. A la hora de realizar pruebas de provocación de dolor neural nos encontramos con una falta de sensibilidad y especificidad de las pruebas discriminatorias (88).

El dolor de talón, de la planta del pie, o del pie es complejo y las dificultades existentes en diagnosticar adecuadamente las causas del dolor y el mecanismo de lesión de los tejidos puede cambiar el manejo clínico de la misma (89, 90). Según la revisión del dolor del pie de Hawke & Burns en 2009 se necesita a día de hoy un conocimiento más profundo sobre los mecanismos y las causas que provocan el dolor, su diagnóstico y su pronóstico para una correcta intervención clínica (91).

La más útil para realizar un diagnóstico diferencial es el test de neurodinamia con flexión cadera, rodilla en extensión y movimiento de dorsiflexión de tobillo o en su defecto la maniobra de flexión plantar más inversión pasiva que aumentan la presión del nervio tibial a nivel del túnel del tarso comprimiendo el nervio plantar medial y lateral (92, 93). El test de tinnel o signo de tinnel muy frecuentemente usado para el diagnóstico del nervio plantar lateral se caracteriza por tener una muy baja sensibilidad (17%) como nos demuestran Baxter y Pfeffer (94).

Con respecto a los test por electrodiagnóstico, los resultados de la electromiografía y conducción nerviosa aportan una gran cantidad de falsos negativos con lo que se recomienda que estas pruebas sean complementarias a un diagnóstico clínico manual (95).

A su vez las radiografías no están indicadas por rutina ya que solo muestran lesiones óseas y su uso no es requerido excepto en atletas jóvenes con riesgo de sufrir patologías óseas asociadas al deporte con un grado de evidencia B, y la gammagrafía cuyo uso estaría indicado en procesos inflamatorios como la artritis (96).

Durante la exploración según las recomendaciones de las guías clínicas, asociadas a la clasificación Internacional de Funcionalidad, Discapacidad y Salud, en su última actualización del 2008 se recomiendan realizar entre otros los siguientes test con un grado de evidencia B para el diagnóstico de FP: palpación tubérculo proximal del calcáneo o inserción de la fascia plantar, rango de movilidad de dorsiflexión del tobillo, test del síndrome túnel tarsiano, test de Windlass y medición del ángulo del ALI. También para la inspección y seguimiento se proponen los siguientes tests: Foot Functional Test, Health Status Questionnaire y el Foot & Ankle Ability Measures con un grado de recomendación y evidencia A (30).

Se establece que el engrosamiento normal a obtener en la exploración de la porción medial de la fascia plantar entorno a los 3 milímetros (mm) tanto para la ecografía o ultrasonografía (U.S) como para la RMN. La mayoría de los estudios consideran un diagnóstico positivo de FP plantar si se observa un engrosamiento del origen de la fascia plantar mayor de 4mm mediante U.S entre otros hallazgos (56, 86, 87, 97). Las alteraciones observadas por RMN en pacientes diagnosticado de FP incluyen engrosamiento fascia plantar y alteraciones de la señal intrafascial aunque los hallazgos más frecuentes son edema perifascial, seguido de alteraciones intrafasciales superficiales, profundas o ambas y como tercer hallazgo el engrosamiento de la fascia plantar (76) .

Se ha llegado a la conclusión de que la RNM presenta una mayor sensibilidad y especificidad que el U.S (85) pero en contra es mucho más difícil de llevar a cabo y más costosa, con lo que la ecografía se está postulando como el primer paso para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento, como también recomienda la última revisión de evidencia científica de la guía clínica de práctica de diagnóstico por imagen, gracias a su alta accesibilidad, facilidad y fiabilidad asociado a una elevada sensibilidad diagnóstica y su bajo coste (96, 98, 99), prestaciones de calidad que incluso pueden ser mejoradas con el eco-doppler.

Con lo que en resumen la ecografía o la ultrasonografía se está afianzando por la mayoría de las investigaciones como la técnica de imagen más recomendada y utilizada en el diagnóstico clínico de la FP (56, 86, 98, 100).

Dentro de los hallazgos ecográficos más relevantes en la FP, destaca no solo la presencia de engrosamiento de la fascia, sino también de la presencia de líquido perifascial y de áreas hipoecoicas como factores fuertemente asociados a la FP. McMillan et al en su revisión sistemática y meta-análisis en 2009 concluyen que los pacientes con FP presentan más riesgo de engrosar la FP y asociado a líquido perifascial, y valores de grosor de la fascia plantar mayor a 4.0mm es diagnóstico de FP. (87).

Las nuevas vías de investigación y con ellas los nuevos protocolos de diagnóstico van enfocados a determinar si existe engrosamiento en la porción medial de la fascia como gold estándar como el estudio llevado a cabo por Wearing & Smeathers en 2007 donde consiguen correlacionar el engrosamiento de la fascia plantar con la gravedad del dolor y el pico y forma estática del arco del pie sintomático (56).

## **1.6 ABORDAJE TERAPÉUTICO**

Los pacientes diagnosticados de FP pueden ser atendidos por una gran variedad de profesionales lo que produce que su abordaje a día de hoy no esté estandarizado o protocolizado. Al contrario, como se recoge en la literatura y se expone a continuación existe una gran variedad de tratamientos y de diferentes manejos del paciente con lo que se llega a la conclusión de que se necesita más investigación para identificar cuáles son aquellas intervenciones eficaces en la FP y determinar si la especialidad del sanitario puede influir en el buen pronóstico y en la evolución de la patología como sugiere el estudio de prevalencia de la FP en Estados Unidos entre el año 1995 y el 2000 (11) .

Los resultados que obtuvieron nos informan que de los pacientes diagnosticados de FP al año un 62% son derivados a atención primaria y un 31% directamente a los servicios de cirugía. Siendo a su vez el 1% de todas las cirugías realizadas en un año.

El 47% obtuvieron como tratamiento más frecuente los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), el 26% tabla domiciliaria de ejercicios y un 19% terapia física del pie (11). El pronóstico es más favorable si el tratamiento se inicia antes de las 6 semanas (101), cronificándose aproximadamente en el 10% de los casos (21), y aumentando el riesgo si los síntomas duran más de 6 meses (23).

### **1.6.1 TRATAMIENTO CONSERVADOR**

Aunque se trata de una de las patologías más frecuentes del pie, es interesante destacar que existen pocos estudios sobre el tratamiento de la FP que evalúen la efectividad de la gran variedad de opciones de tratamiento (102, 103) y de técnicas existentes, e incluso la mayoría de los existentes son de baja calidad y sin evidencia científica.

Una reciente revisión llevada a cabo de Van de Water et al realizada en 2010 (104) nos afirma que a día de hoy no existe consenso sobre las estrategias específicas de tratamiento de la FP como ya afirmaban en anteriores revisiones otros autores de renombre (5, 30). Ya en 1999 Atkins et al identificaron 28 abordajes diferentes de tratamiento conservador y 8 quirúrgicos sin que ninguno de ellos presente evidencia científica, lo cual dificulta la estrategia consensuada a elegir (105).

Las técnicas más frecuentes para el tratamiento conservador de la FP abarcan desde la terapia física, que incluye tanto los estiramientos y los ejercicios de fortalecimiento, como la masoterapia o terapia manual (24, 106, 107) (108, 109). También a través de férulas nocturnas (10, 24, 83, 85), plantillas (9, 85, 110-112), vendaje (9, 104, 113) y reposo (10, 85). Otras medidas abarcan la terapia magnética, acupuntura, terapia laser, ultrasonidos, crioterapia, iontoforesis, ondas de choque (114-117). O mediante Infiltraciones locales, AINES, inmovilización por escayola (118, 119), ejercicio y dieta (27) .

Como conclusión y resumen del abordaje conservador de la FP, este está supeditado a las características de la propia patología. Al ser un diagnóstico muy común y al estar atendido por una gran variedad de profesionales sanitarios produce que su abordaje no esté estandarizado o protocolizado. Al contrario como ya hemos visto existe una gran variedad de abordaje terapéuticos (11).

Como en la mayoría de las revisiones, se llega a la unánime conclusión que aunque se desconoce el protocolo más adecuado las alternativas terapéuticas conservadoras a destacar son: férulas nocturnas, plantillas y estiramientos de la fascia plantar y el tendón de Aquiles. Se limita el uso de vendaje, aines e infiltraciones solo para obtener mejoría a corto plazo y la última con grandes riesgos de rotura post-infiltración. No se pueden recomendar el resto de alternativas por falta de evidencia científica (10, 32, 120). Ziya et al va más lejos y destaca que no existe ninguna técnica significativa o de gold standard a día de hoy, probablemente debido a la dificultad que existe en comprender patología en si (121). Esto reforzado con la falta de evidencia de alto impacto sobre la práctica clínica (26, 30, 32, 122, 123) nos lleva a la lógica conclusión de que se necesita más investigación para identificar cuáles son aquellas intervenciones eficaces en la FP, y determinar si la especialidad del sanitario puede influir en el buen pronóstico y en la evolución de la patología.

### 1.6.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Ya en 1954 Hicks demostró definitivamente con modelos de cadáver que cuando se practica una fasciotomía, sección quirúrgica de la fascia, el cadáver perdía su mecanismo de Windlass, eliminando la estabilidad del arco y consecuentemente impidiendo una fase final de despegue del primer dedo y un apoyo de puntillas estable. Hicks también concluyó que la pérdida de tensión en el mecanismo de windlass aumentaba de 1.4 a 3.4 veces el peso del sujeto, con lo que influye directamente a la microrrotura de la fascia plantar por el aumento de tensión (39).

A su vez Nicholl en su revisión de la relación biomecánica de la fascia plantar en 2009 concluyó que la fasciotomía completa aumenta la flexibilidad del pie en un 25% y produce un aumento de la tensión ligamentosa hasta un 200% resultando no ser una alternativa muy viable para el tratamiento de la FP (40). Murphy et al obtuvieron un aumento de la presión sobre la segunda cabeza metatarsal hasta en un 80% como consecuencia de la sección medial de la fascia plantar (124). También hay que tener en cuenta que la fascia lateral no siempre está presente, con lo que si se produce una pérdida estabilidad columna medial y lateral en una fasciotomía total se produce una afectación del calcáneo y del cuboides mediante una sobrepresión, lesión ligamentosa y capsular calcáneo-cuboidea. Siendo directamente proporcional cuanto más cavo es el pie. La fasciotomía parcial también aumenta la actividad de flexores produciendo dedos en martillo, riesgo fracturas de estrés, y en pacientes con pie diabético aumenta el riesgo de úlceras en la cabeza de los metas (125). En resumen la fasciotomía total produce consecuencias biomecánicas severas a largo plazo aumentando la tensión de los ligamentos plantares, pie plano progresivo y síndrome del túnel del tarso, con lo que se recomienda no incluir la fasciotomía como medida tratamiento en la fascitis plantar. League et al en 2008 en su revisión confirmaron que todos los estudios revisados no aportaron evidencia suficiente para el uso de las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la FP (32).

### **1.6.3 NUEVAS VIAS DE TRATAMIENTO**

A día de hoy el cambio de concepto de fascitis a fasciosis plantar ha producido el abordaje de la patología mediante nuevas vías de tratamiento, como pueden ser el tratamiento con toxina botulínica, donde Babcock et al obtienen resultados significativos sobre el dolor y la función general del pie a las 3 semanas de tratamiento (78), o la radiofrecuencia por microtenotomía que como obtuvo Weil et al en 2008 aumenta la respuesta antiinflamatoria y promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos, demostrando que puede ser una técnica viable en la fascitis plantar crónica (114). Anoze usó como nueva vía de tratamiento de la FP una infiltración mediante interferón ALPHA-2b obteniendo un 92% de pacientes asintomáticos en seis semanas y un 96,8% a las 12 semanas (126).

En la última década se ha comenzado a utilizar las propiedades de la concentración autóloga plaquetaria (CAP) mediante infiltración como opción de tratamiento. La popularidad de la CAP ha crecido por su promesa como alternativa natural y segura a la cirugía. Se basa en una terapia orgánica que promueve la recuperación a través de los propios factores de crecimiento (FC) de cada individuo y está definida como el aumento de la fracción plasmática de sangre autóloga (127, 128). Promovida por primera vez por Ferrari en 1987, como un componente de transfusión autóloga tras una operación a corazón abierto (129). Hoy en día es una práctica muy extendida en una gran variedad de áreas científico-sanitarias desde la cirugía, oftalmología, cosmética, urología, entre otras (130-132).

El beneficio de la CAP consiste en revertir el ratio sanguíneo disminuyendo los glóbulos rojos al 5%, que son menos importantes en el proceso de curación y aumentar las plaquetas al 94% para estimular y acelerar la recuperación (133). Un espécimen de sangre normal contiene un 93% de glóbulos rojos cuya función principal es transportar oxígeno, plaquetas que son las responsables de la homeostasis, construcción de nuevo tejido conectivo y de la revascularización y un 1% de glóbulos blancos cuya función principal es defensiva contra agentes externos.



Las plaquetas son pequeños discos sanguíneos creados en la medula ósea con una media de vida de 7-10 días. Están formadas por diversas estructuras intracelulares de las cuales destacan dos tipos de gránulos ya que contienen los factores de crecimiento ( FC ) que se liberan en el proceso de curación e inflamatorio (134).

Se pueden estimular diferentes tipos de factores de crecimiento:

- Los FC derivados-plaquetarios que promueven la Angiogenesis.
- Los FC de transformación promueve tejido granulación y la matriz extracelular
- Los FC epidérmicos que estimulan la reepitelización, Angiogenesis y la actividad del colágeno.
- Los FC Fibroblásticos que promueven la proliferación celular endotelial y fibroblástica
- y los Factores de Crecimiento Endotelial Vascular [VEGF] que promueven la Angiogenesis.

Los últimos estudios sugieren que las plaquetas contienen una gran cantidad de FC y citoquinas que pueden actuar frente a la inflamación, pérdida de sangre postquirúrgica, infecciones, osteogénesis, cicatrización, microrroturas y recuperación de tejido blando. Afirman que la CAP incluso puede liberar proteínas activas responsables de atraer a macrófagos, células mesenquimales y osteoblastos que no solo promueven la eliminación del tejido necrótico o degenerado sino la estimulación para la regeneración tisular y la curación (57, 135).

El crecimiento del uso de la CAP no está basado en estudios experimentales de alto impacto. La falta de consenso en la metodología tanto en el material como en el método está dificultando su progresión, aun así a día de hoy existe una literatura emergente sobre los beneficios y efectos de la CAP en lesiones tendinosas crónicas, capsulares, articulares y degeneración cartilaginosa. Pero en su contra su coste es elevado y siempre están presentes los riesgos de inflamación o inicio de proceso tumoral (136-140), con lo que resultaría interesante un método de estimulación no invasivo y menos costoso con los mismos objetivos de tratamiento.

## 1.7 ANGIOGÉNESIS

Como hemos visto en los últimos años los estudios científicos y las nuevas tecnologías han aportado una nueva perspectiva al uso de las plaquetas para estimular los FC, pero a la vez en la última década destacan los estudios de la angiogénesis (141) para promover FC más específicos.

La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros ya existentes, se trata de un proceso complejo en el que los vasos sanguíneos inactivos generan nuevos vasos. La angiogenesis describe el desarrollo capilar como si de un brote o crecimiento se tratara, pero cabe destacar que este proceso ocurre muy raramente en adultos (142). También tenemos que tener en cuenta que los vasos sanguíneos son la estructura básica de la circulación sanguínea, y el crecimiento celular y el control de su actividad requieren una demanda constante de aporte sanguíneo.

El aumento o la estimulación de la microcirculación conlleva a la formación de nuevos vasos sanguíneos que controlaran como de activa será la función local, la extensión celular y su volumen de proliferación (143). Con lo que la modulación de la formación de nuevos vasos sanguíneos y su consecuente aumento vascular en tejidos isquémicos ofrece una gran vía de tratamiento a un extenso abanico de enfermedades, entre las que se incluye la FP (144).

Los estímulos que activan la angiogénesis son:

- Una reducida presión de oxígeno y/o una alterada relación metabólica producida por una aumento de la actividad muscular (145).
- Factores metabólicos por si mismos (146).
- Factores mecánicos asociados al flujo sanguíneo como el aumento de estrés del corte capilar o “shear stress” (147).
- Aumento de la tensión capilar (148).
- Y por factores de crecimiento endotelial vascular, que puede estar influida directa o indirectamente por cualquiera de los estímulos anteriores.

En resumen la angiogénesis es un evento clave en el proceso de cicatrización y revascularización y en la última década sus estudios van dirigidos al uso del poder de los propios factores angiogénicos endógenos humanos, siendo el factor específico más potente identificado el factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF](149).

El VEGF además estimula la producción de óxido nítrico (NO) en las células endoteliales (147, 150, 151). Estos dos factores tienen acción vasodilatadora en el sistema vascular y además son capaces de estimular otras funciones protectoras de los vasos sanguíneos (152). El NO, a su vez, estimula la formación de VEGF y cuya función es la de orquestar la vasodilatación, la fibroplasia y la neovascularización (153), que frecuentemente ocurre en presencia de mediciones eléctricas endógenas directas generadas por transporte activo iones a través de epiteliales polarizados y endoteliales.

### **1.7.1 ÓXIDO NÍTRICO [NO]:**

El óxido nítrico (NO) se ha convertido en el protagonista de un área de creciente interés para fisiólogos, farmacólogos y neuroquímicos, entre otros, generándose sólo en el año 2002, unas 9000 publicaciones científicas. El NO es una molécula única, con las características propias de un neurotransmisor; media en efectos fisiológicos como la actividad vasodilatadora, estimulante de la síntesis de músculo liso vascular, antiagregante plaquetario (154-156), cuando es producida en bajas cantidades y está involucrado en la génesis de enfermedades como hipertensión, shock séptico, inflamación y demencia, entre otras actividades de citotoxicidad cuando se genera en grandes cantidades (157, 158). También es lipofílico lo que le permite atravesar rápidamente membranas y así reaccionar con proteínas intracelulares (159, 160).

La síntesis de NO en células humanas que se desencadena a partir de la L-arginina se realiza a través de las óxido nítrico sintasas (93). Por su naturaleza gaseosa, el NO se difunde rápidamente (no se almacena); su vida media biológica es extremadamente corta de diez a veinte segundos, por lo cual su cuantificación directa es difícil.

Posee un electrón desapareado, lo que le hace que actúe muy rápidamente con otras moléculas como demostraron Palmer et al e Ignarro et al ya en 1987 mediante sus estudios experimentales donde obtuvieron que la liberación de NO por la célula endotelial producía la actividad biológica previamente acreditada al Factor Relajante Derivado del Endotelio, que era producido por la L-arginina y cuyos productos estables finales son los nitritos y nitratos (161, 162). Busse et al añadió más adelante que esta célula endotelial produce continuamente una pequeña cantidad de NO, la cual se ve incrementada durante un episodio de isquemia (163).

También se ha demostrado el papel del NO en las etapas iniciales de la angiogénesis, donde en músculos estimulados se inhibía la actividad del NO obteniendo una abolición del aumento de la proliferación capilar (164). El NO se libera tras una contracción muscular ya sea por estimulación eléctrica o por ejercicio (165), por un aumento del estrés capilar (166) y como respuesta al aumento del flujo sanguíneo como por ejemplo mediante tratamientos vasodilatadores (167).

Estudios llevados a cabo hasta la fecha confirman que existe relación entre el NO y el VEGF, el NO puede modificar la capilaridad con o independientemente del VEGF, como por ejemplo si se produce una inhibición del NO, se atenúa la producción de VEGF secundaria a la estimulación vía ejercicio como obtuvieron en el estudio (168).

### ***1.7.2 FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR ENDOGENO [VEGF].***

En 1983 Senger et al identificaron una proteína capaz de inducir y promover la “filtración” vascular en la piel en un cerdo guineano. Lo llamaron factor de permeabilidad vascular tumoral o “vascular permeability factor” (VPF) y fue el inicio de los estudios de los mediadores de la alta permeabilidad de las células sanguíneas tumorales (169).

En 1989 se aisló un mitógeno (factor que actúa en el ciclo celular facilitando la división celular) celular endotelial obtenido de las células pituitarias de bovino llamado Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF] (149) o Factor de crecimiento endotelial vascular, y a finales de 1989 ya se había conseguido descifrar y aislar 3 isoformas de VEGF humana: VEGF 121, 165 Y 189 (170, 171).

El VEGF pertenece a la familia génica que incluye al VEGF A, B, C, D, E y al factor de crecimiento plaquetario (172, 173). A parte se pueden crear múltiples isoformas de VEGF mediante particiones exónicas alternativas desde los 121 hasta los 206 aminoácidos. Su actividad también puede estar regulada por las proteólisis extracelulares, como por ejemplo Lea et al que descubrieron que las metaloproteasas-3 (MMP3) generan fragmentos proteolíticos de VEGF (174). Estos estudios indicaban que inesperadamente una única molécula era la responsable de las actividades mitogénicas como de la permeabilidad celular. El hallazgo de que el VEGF presenta un efecto potente, de gran difusión y específico sobre las células endoteliales vasculares derivó en la hipótesis de que esta molécula juega un papel importante en la regulación del crecimiento fisiológico y patológico de nuevos vasos sanguíneos (170, 171, 175).

Estudios posteriores demostraron esta hipótesis confirmando que el VEGF promueve e induce el crecimiento de células endoteliales vasculares derivadas de venas, arterias y sistema linfático con una fuerte respuesta angiogénica obtenida en estudios in vivo (171, 176, 177). Las investigaciones llevadas a cabo en los últimos 20 años establecen que el VEGF tiene un papel esencial en los procesos angiogénicos embriónicos y fisiológicos (178).

La expresión génica de VEGF está regulada por varios factores, entre ellos se piensa que la hipoxia es el estímulo más importante para la producción de VEGF (150, 179, 180). Existen otros factores como las citoquinas (151), el estiramiento de la célula muscular lisa (152), el mantenimiento del flujo sanguíneo (147) o la liberación de NO (150, 151, 179, 180) que también contribuyen a la puesta en marcha de la cascada angiogénica. Se ha demostrado que las citoquinas individualizadas que están presentes en los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas promueven la migración y la proliferación celular endotelial, aumentando la regularización de la vascularización e incrementando las deposiciones de colágeno tanto las muestras experimentales in vitro como in vivo (181).

Otros estudios demuestran el uso del VEGF como agente angiogénico respaldados por datos clínicos (182, 183). Siendo las dos vías de acción más usadas: la inyección de proteína VEGF recombinada y a través de vectores virales de base plásmica pero ambas tienen el inconveniente de que son invasivas, caras y presentan el riesgo de efectos secundarios (184).

Hemos de tener en cuenta que a pesar de que la estimulación de la angiogénesis se constituye como opción terapéutica en otras patologías, no está exenta de complicaciones. El exceso de angiogénesis está directamente relacionado con el crecimiento tumoral, la retinopatía, la artritis reumatoide y la inflamación crónica (185). Estudios sugieren que el NO también puede reaccionar rápidamente con aniones superóxidos y formar peroxinitrito, un radical libre potencialmente dañino en el endotelio (150, 179).

El aumento de VEGF ha sido altamente estudiado en músculos expuestos a un aumento de la actividad muscular por diversos estudios (186-188). Cuando se aumenta la actividad muscular mediante la aplicación de estímulos eléctricos, el VEGF aumenta en relación con el aumento del aporte capilar. Estos estudios confirman el papel del VEGF en la activación de la angiogénesis inducida por actividad o estímulos eléctricos aunque no especifican el cronograma temporal entre el VEGF y el crecimiento capilar.

### ***1.7.3 ELECTROFISIOLOGÍA ANGIOGÉNICA TERAPÉUTICA***

Hace más de dos décadas que se descubrió que la estimulación eléctrica aumenta la densidad capilar y el flujo sanguíneo tanto en animales como en musculatura humana donde los primeros estudios iban encaminados al incremento de la perfusión en pacientes con alteraciones vasculares (189, 190). Esta técnica aplicada al sistema musculo-esquelético que aumenta la producción de VEGF a través de la estimulación eléctrica muscular no invasiva, también denominada electrofisiología angiogénica terapéutica, logra obtener un aumento de la VEGF, aporte sanguíneo y de la densidad capilar local sin altos costes y sin efectos secundarios al contrario que otros métodos como la CAP.

Los efectos que se producen en las células endoteliales, fibroblásticas y musculares lisas tras la estimulación eléctrica son (191):

1. Migración direccional.
2. Reorientación tridimensional acorde con las células vecinas.
3. Proliferación y elongación.

Sus primeros usos datan de principios de los años ochenta donde los estudios analizaban el comportamiento de la densidad capilar y muscular (192, 193). Ya en 1999 Kanno et al y Patterson et al obtuvieron los primeros estudios relevantes donde pequeños impulsos eléctricos indujeron cambios significativos en la respuesta celular endotelial vascular fibroblástica y en células musculares superficiales vasculares, obteniendo una migración, reorientación y elongación direccional de las células endoteliales secundario a una activación del VEGF (180, 184). Ambas respuestas eficaces para promover la angiogénesis y la remodelación vascular, como recogió en su estudio Shen et al en 2009 (194) y consiguiendo una mayor respuesta asociada a patología de alteración de proliferación celular, daño tejido blando y alteración circulación como demostraron Bai et al, llegando a la conclusión de que el estimulador más potente que inicia la angiogénesis es la isquemia e hipoxia (195) como ya recogieron en anteriores estudios Ferrara, Gu y Adair, y Anex entre otros (196-198).

Kanno et al demostró que la estimulación eléctrica (EE) sobre musculatura con fuerzas muy por debajo de la contracción muscular aumentan la síntesis de VEGF y del flujo sanguíneo. Respaldado por otros investigadores como Zhao o Bai demostraron que una estimulación eléctrica que provoque la contracción estática muscular es una alternativa viable para la estimulación de la angiogénesis. Los resultados que obtuvieron fueron un aumento flujo sanguíneo de reposo aplicando una estimulación eléctrica entre 10 y 40Hz, aumento de la densidad capilar y un aumento de VEGF (180).

Paralelo a los estudios de Kanno que apelaban a la estimulación por debajo del umbral de contracción muscular surgió una nueva línea de investigación donde se afirmaba que se puede aplicar la EE a fuerzas elevadas, produciendo una contracción estática muscular como alternativa viable a otros métodos de electro-estimulación de baja frecuencia. En lo que sí que están de acuerdo estos estudios es que respaldan que la aplicación de estimulación eléctrica estimula la producción VEGF e induce angiogénesis (199, 200), e incluso respaldan que hay mayor estimulación por vía eléctrica que por contracción muscular, obteniendo un aumento del VEGF, del aporte sanguíneo y de la densidad capilar. Como los estudios de Resch et al (201) que revelan que mediante estimulación eléctrica se consigue la contracción de los vasos sanguíneos y posteriormente, una relajación fisiológica de los mismos, mediada por NO, existiendo una relación entre el NO y el VEGF, aunque el NO puede modificar la capilaridad con o independientemente del VEGF (142).

Los estudios experimentales de Suzuki y Waters et al ambos en 2004 obtuvieron un aumento del VEGF a través del trabajo físico de resistencia durante semanas, obteniendo un aumento de VEGF y un aumento del lecho capilar (188, 202). Otro grupo de estudios obtienen los mismos resultados que el anterior pero tras una electro-estimulación a largo plazo (200, 203, 204). Siendo a su vez este último más beneficioso que el trabajo físico de resistencia ya que no se producen las complicaciones derivadas del agotamiento muscular secundario al ejercicio de resistencia.

En resumen el aumento de producción de VEGF, llevada a cabo por las células musculares juega un papel principal en la respuesta angiogénica (193, 205), resultado indirecto de la estimulación eléctrica de la musculatura capaz de producir una contracción muscular o de aplicar un potencial por debajo del umbral de contracción pero en ambos casos se produce un aumento del flujo sanguíneo y de densidad capilar del tejido estimulado. Más recientemente Zhao y otros investigadores demostraron que la estimulación eléctrica influye directamente en los comportamientos celulares fundamentales para la angiogénesis y estimula la producción de VEGF directamente por vía de células endoteliales (191, 195, 206-208).



Las células endoteliales y otras células vasculares están expuestas a campos eléctricos endógenos, quizás concepto clave para entender la electrofisiología angiogénica terapéutica.

#### 1.7.3.1 ELECTROESTIMULACIÓN ENDÓGENA:

Con el flujo sanguíneo existen varios tipos de diferencia de potencial eléctrico alrededor del endotelio vascular que pueden estar involucrados, como por ejemplo los potenciales zeta (209) que varían entre 100 a 400 mv y es la diferencia entre el flujo sanguíneo y la superficie de las células endoteliales situadas en los vasos como los define Zhao (143). También se producen diferencias de potencial eléctrico endógeno en aquellas situaciones donde se produce una angiogénesis activa como en la cicatrización de heridas, en las lesiones tisulares durante la reconstrucción tisular celular, estos valores de diferencia de potencial eléctrico en capas eléctricas son conocidos en humanos (210, 211).

Esta angiogénesis, considerada un proceso clave, se produce bajo la evidencia experimental de electro-estimulación endógena que se produce tras la disrupción de la barrera epitelial celular, produciendo un colapso de la diferencia de potencial transepitelial existente de 25-27mv. Este colapso genera un cortocircuito continuo que fluye hacia la herida. El resto del epitelio no lesionado bombea hacia el lado basal (interior)  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  y extrae  $\text{Cl}^-$ , funcionando como una batería, manteniendo el flujo hasta el cierre de la herida y con ello la corrección de cortocircuito (143).

En tejidos isquémicos también se polariza eléctricamente debido a la despolarización celular del área lesionada y al acumulo de  $\text{K}^+$  extracelular. En pacientes que padecen cáncer se usa como método diagnóstico clínico las diferencias de potencial medidas a nivel superficial entre las zonas de proliferación y sanas (212).

La electro-estimulación endógena induce respuestas angiogénicas significativas, y están estrechamente relacionadas con la vascularización. Estos hallazgos pueden ser tanto fisiológicamente como clínicamente significativos. Esta quizás sea la base fisiológica de por qué estas células responden a estimulaciones eléctricas exógenas.

La aplicación de estimulación eléctrica presenta las siguientes ventajas (143):

1. Sencilla aplicación práctica para cualquier situación
2. Cambios bioquímicos locales
3. Bajo coste y barata aplicación

Agne et al en 2004 (213), Nagasaka et al en 2006 (214) y Shen et al y et al en 2009 (194) aplicaron este tipo de corrientes a ratones con patología diabética e iniciaron estudios en heridas venosas, arteriales y con neuropatía con resultados muy alentadores que impulsan a seguir investigando en esta línea, tanto en laboratorio como en la clínica. Estas investigaciones pueden proporcionar los fundamentos que permitirán en el futuro utilizar sistemas bioeléctricos endógenos asociados al proceso de cicatrización y de reparación tisular, y así alcanzar los objetivos terapéuticos deseados en pacientes con alteraciones musculo-esqueléticas.

Con lo que la aplicación de un dispositivo concebido como un método terapéutico no invasivo capaz de estimular eléctricamente una respuesta fisiológica específica como la liberación de VEGF, que pueda ser documentada y repetida en una patología tan insidiosa y de difícil evolución como la FP sería de gran utilidad tanto en el ámbito clínico como en el investigador.

## **1.8 PhyBack PBK-2C**

PhyBack PBK-2 es un dispositivo terapéutico biomédico formado por un sofisticado generador de impulsos con dos canales independientes. Genera impulsos eléctricos de una billonésima de segundo controlado por software con anchuras de pulso de 1-499  $\mu$ s, frecuencias de 1-999 Hz, con voltaje de 1-225 V y amplitudes máximas de 100mA . Produce una liberación a nivel local de VEGF y NO en humanos en la región perilesional y estimulan la microcirculación local como ya obtuvieron otros estudios de aplicación similar (153, 215), con el objetivo de estimular la evolución fisiológica de la angiogénesis disminuyendo el estrés tisular.

Las patologías susceptibles de ser tratadas por esta tecnología son: patologías dolorosas, enfermedades reumatológicas, ortopédicas y vasculares, cuando el objetivo terapéutico sea realizar una rehabilitación neuromuscular y/o ortopédica, reequilibrio de la circulación retinal, dermatologías, disfunciones renales, efectos secundarios de la diabetes y reparación funcional de áreas corporales ulceradas.

Con la metodología de la terapéutica PhyBack, el VEGF es producido y liberado al torrente sanguíneo por las células endoteliales, como indican ciertos marcadores de estas células. Los datos sugieren que tras un tratamiento con terapia Phyback, el cuerpo reacciona con una rápida señal pero pasajera representada por la liberación de TNFalfa y IL-I beta. Estas moléculas en consecuencia activan las células endoteliales que liberan el VEGF y otras moléculas vasodilatadoras de efectos inmediatos y de naturaleza no-inflamatoria.

Ferroni et al en 2005 (216) aplicaron el dispositivo PhyBack PBK-2C a nueve pacientes con úlceras distróficas de origen vascular y se analizaron los efectos del PBK-2C obteniendo un aumento de la densidad microcapilar, del VEGF sin obtener efectos secundarios adversos. Se obtuvieron niveles séricos y plasmáticos elevados de VEGF durante la aplicación, con picos máximos a los 7 minutos, que volvían a valores basales o ligeramente inferiores tras finalizar la aplicación. Por el contrario, en la concentración de NO se observaban niveles aumentados un día después de la aplicación.

Los resultados sugieren al PBK como un nuevo método seguro, no invasivo y barato de producción de VEGF directamente o inducido por NO.



## **2. *JUSTIFICACIÓN***

## 2. JUSTIFICACIÓN

---

La FP es una de las patologías musculo-esqueléticas más frecuentes a nivel mundial, con una elevada prevalencia en la patología del pie, a día de hoy no existe una estandarización en cuanto a los métodos diagnósticos y terapéuticos más adecuados, observándose un déficit de mediciones objetivas que evalúen los efectos de las intervenciones terapéuticas más relevantes.

La dificultad en comprender este desorden musculo-esquelético ha llevado a cambios en su fisiopatología, diagnóstico y nomenclatura provocando una falta de intervenciones terapéuticas bien definidas. Hace más de 10 años ya estaban identificados 28 intervenciones terapéuticas conservadoras diferentes y 8 quirúrgicas sin que ninguna de ellas sea de referencia, y a día de hoy sigue sin existir un consenso sobre las estrategias específicas a seguir.

Por este motivo consideramos apropiado abrir nuevas vías de investigación que combinen una evaluación objetiva como método de diagnóstico, con una metodología de tratamiento protocolizada y un seguimiento adecuado que evalúen nuevas alternativas terapéuticas para clarificar algunas de las incógnitas existentes.

Esto nos hace creer que el estímulo eléctrico a través de impulsos voltaicos controlados por software puede producir un beneficio fisiológico y clínico en el tratamiento de la FP ya que los últimos estudios histopatológicos sitúan a la FP como una alteración musculo-esquelética con presencia de cambios patológicos degenerativos no inflamatorios abriendo así una nueva perspectiva al tratamiento a través de nuevas vías como la estimulación de la fascia plantar fibrótica, avascular y degenerada.



### **3. *HIPÓTESIS***



#### **HIPÓTESIS**

- ✓ La aplicación de un estímulo eléctrico a través de impulsos voltaicos controlados por software (PBK-2C) es un método eficaz para el tratamiento de la fasciosis plantar en comparación con el tratamiento conservador.



## ***4. OBJETIVOS***

### PRINCIPALES:

1. Evaluar la eficacia del dispositivo PhyBack PBK-2C en pacientes diagnosticados de fasciosis plantar a través de:
  - 1.1 Determinación analítica de la liberación y el efecto del VEGF producido por la acción del PhyBack PBK-2C.
  - 1.2 Determinación de la liberación y el efecto del NO producido por la acción del PhyBack PBK-2C.

### SECUNDARIOS:

2. Analizar la evolución de las variables clínicas durante el periodo de estudio a través de:
  - 2.1 La evolución del dolor a través de una escala analógica visual (Escala Dolor Visual Analógica).
  - 2.2 La evolución de la movilidad dorsiflexora del tobillo a través de la valoración goniométrica.
  - 2.3 El engrosamiento de la fascia plantar a través de ecografía.
3. Determinar la correlación de los niveles de VEGF y NO y las variables clínicas.
4. Evaluar la persistencia de los cambios observados a los 3 y 6 meses.



## **5. MATERIAL Y MÉTODO**

### 5.1 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

#### 5.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se realiza un ensayo clínico aleatorizado y controlado a simple ciego (cegamiento del paciente) con dos brazos de tratamiento en pacientes diagnosticados de Fasciosis Plantar. El estudio fue desarrollado siguiendo la normativa consort (217).

#### 5.1.2 POBLACIÓN DIANA

Pacientes con diagnóstico confirmado de FP que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

#### 5.1.3 MUESTRA

Se incluyen 20 pacientes con diagnóstico confirmado de FP que acuden a la Clínica Universitaria de Podología (CUP) de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) en el periodo comprendido entre Marzo 2011 hasta Junio 2012. Este estudio fue aprobado por el comité ético de Investigación del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España, con código interno 11/092-E. **[Ver anexo 1]**.

#### 5.1.4 CRITERIOS INCLUSIÓN

- ✓ Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- ✓ Pacientes que presenten los siguientes signos clínicos de la FP.
  - Dolor a los primeros pasos de la mañana más dolor a la bipedestación tras largos periodos de reposo.
  - Dolor a la palpación de la inserción del tubérculo medial de la fascia plantar.
- ✓ Pacientes que presenten un engrosamiento proximal de la fascia plantar mayor o igual a 4 milímetros (mm) a 0.5 centímetros (cm) de distancia del tubérculo medial del calcáneo medido mediante sonda ecográfica, corte longitudinal de la fascia plantar.
- ✓ Tiempo de evolución mayor o igual a 4 semanas.
- ✓ Aceptación a participar en el estudio habiendo firmado previamente el consentimiento informado [**Ver anexo 2**].



### 5.1.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Presencia de enfermedades sistémicas, degenerativas, neurológicas y sensitivas que puedan tener repercusión o manifestación en el tobillo y pie.
- ✓ Presentar alteraciones morfo-funcionales que puedan tener repercusión en tobillo y pie y que pudieran dar lugar a discrepancias clínicas importantes en miembros inferiores, disimetrías, o escoliosis clínica evidente.
- ✓ Haber recibido cualquier tipo de tratamiento para la FP en los últimos tres meses.
- ✓ Haber recibido tratamiento de infiltración (AINES o corticoides) en los últimos tres meses.
- ✓ Haber recibido tratamiento ortopédico previo para la FP.
- ✓ Haber recibido tratamiento farmacológico del dolor para la FP en los últimos tres meses.
- ✓ Presentar FP bilateral.
- ✓ Cualquier estado que contraindique el uso de electroterapia. (marcapasos, desfibriladores, periodos de gestación)
- ✓ Presentar cualquier tipo de desorden plaquetario o de coagulación.
- ✓ Dificultades por parte del paciente en la comprensión de las indicaciones a seguir durante el tratamiento.

### 5.1.6 DESCRIPCIÓN VARIABLES DE ESTUDIO

#### VARIABLES INDEPENDIENTES

##### **Características descriptivas:**

- Edad: Medida en meses (cuantitativa continua).
- Sexo: Mujer/Hombre (cualitativa dicotómica).
- Altura: Medida en centímetros (cuantitativa continua).
- Peso: Medido en kilogramos (cuantitativa continua).
- Índice de masa corporal (IMC): Adimensional (cuantitativa continua).
- Pie afecto (izquierdo o derecho), (cualitativa dicotómica).
- Tiempo de Evolución en meses (cuantitativa continua).
- Tipo de actividad de la vida diaria (AVD), sedentario, activo o deportista, (cualitativa ordinal).
- Perfil de la FP: 1ª vez, recidiva o crónica, (cualitativa ordinal).
- Tratamiento previo (Si/No), (cualitativa dicotómica).
- Aplicación clínica dispositivo PhyBack PBK-2C  
(Sí/No). Cualitativa Dicotómica.
- Fecha en que se registran las variables dependientes (número de valoración, cuantitativa categórica)

Las mediciones de altura y peso, se realizarán de acuerdo con los protocolos estandarizados, utilizando una balanza bien calibrada con una precisión de + 100gr, y un tallímetro con una precisión de + 1mm (218).

## VARIABLES DEPENDIENTES

- Factor de Crecimiento Endotelial Vascular [VEGF].
- Óxido Nítrico [NO].
- Dolor mediante la Escala de Valoración Subjetiva del Dolor (EVSD).
- Grosor de la fascia plantar longitudinal mediante ecografía.
- Medidas clínicas de dorsiflexión del tobillo (Goniometría de la flexión dorsal tobillo con rodilla en flexión y en extensión).

### **5.1.7 CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA FP**

Como hemos visto previamente el diagnóstico clínico de la FP está basado en el historial del paciente y en una minuciosa evaluación clínica. A aquellos pacientes que acudieron a la CUP de la UCM y que en consulta presentaron una sospecha clínica positiva de FP (dolor a los primeros pasos de la mañana más dolor a la bipedestación tras largos periodos de reposo, y que además presentaban dolor a la palpación en el tubérculo medial del calcáneo) se les informó de la posibilidad de participar en el ensayo clínico. En el caso de estar interesados se confirmó el diagnóstico clínico de FP mediante la realización de una ecografía de la fascia plantar del pie afecto.

Si la sospecha clínica era positiva, es decir presentaba un grosor de la fascia plantar mayor o igual a 4 milímetros, automáticamente se les valoró el cumplimiento de elegibilidad y se les facilitó el consentimiento informado. En el caso de cumplir con los criterios se procedió a citarles para la visita inicial (día 1) y así empezar el protocolo de actuación.

### 5.1.8 MÉTODO DE RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

Los datos personales de cada paciente y de relevancia para el estudio se recogieron en una historia personalizada [Ver anexo 3], y codificada según una tabla de equivalencias alfanuméricas [Ver anexo 4].

### EVALUACIÓN DEL DOLOR

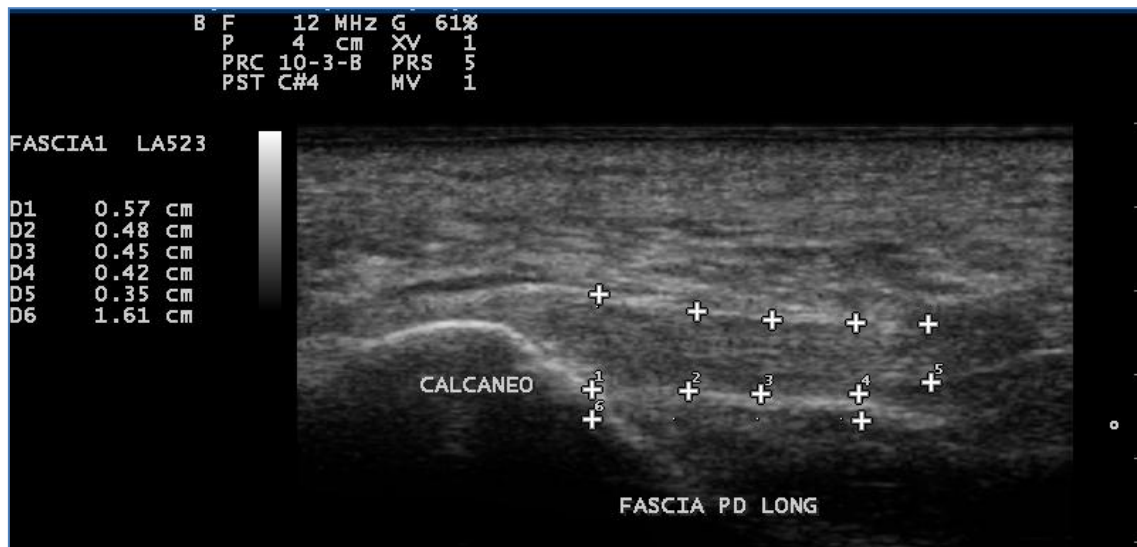
Se cuantificó el dolor a través de una escala continua visual analógica graduada. La Escala de Valoración Subjetiva del Dolor (EVSD, escala modificada de la Visual Analog Scale, VAS) (219, 220). Consiste en una línea recta de 10 centímetros de longitud por una cara y la misma línea graduada por la otra cara. De este modo el paciente debe marcar el lugar donde sitúa su dolor, teniendo en cuenta que el extremo izquierdo corresponde a la ausencia total de dolor (equivale al valor 0) y el extremo derecho corresponde al máximo dolor imaginable (corresponde al valor 10) [Ver anexo 5]. Se cuantificó el dolor a los primeros pasos de la mañana y el dolor a la bipedestación tras largos periodos de reposo.

### EVALUACIÓN ECOGRÁFICA

Para la medición del grosor de la fascia plantar se utiliza una sonda ecográfica (ESAOTE, MyLab gold 25 model, Genova, Italia) con una frecuencia variable entre 12-5Mhz y un gel conductor.

Para la realización de las ecografías se siguió el protocolo la guía técnica Europea de ecografía músculo-esquelética para tobillo y pie (221), con el paciente en decúbito prono y el pie por fuera de la camilla con el tobillo y pie a 90°. Cuando se realiza una ecografía con el pie a 90°, las porciones central y lateral de una fascia plantar normal son homogéneas e hiperecoicas con una apariencia estriada resultante de la orientación longitudinal de las fibras. Se aprecia una mejor visualización de la porción proximal (calcánea) que distal, pudiendo diferenciarse las inserciones de la porción central y lateral a nivel de la tuberosidad medial del calcáneo (222).

Se tomaron 3 medidas del grosor de la fascia plantar de corte longitudinal, resultando en un total de 204 ecografías obtenidas durante el protocolo de intervención y seguimiento. Se tomó como punto de referencia estándar a 5mm de la inserción de la fascia en el tubérculo medial del calcáneo (48, 223). La medición se realizó en longitudinal ya que los últimos estudios afirman que existe una mayor correlación inter-observacional que con la toma transversal (224).



Corte longitudinal fascia plantar pie afecto.

Los límites de acuerdo para mediciones repetidas en el grosor de la fascia plantar mediante ecografía fueron de  $0.01 \pm 0.06$  cm (centímetros) como apunta la comunidad científica en general (48, 223). Lo que quiere decir que variaciones del grosor de la muestra mayores a 0.6 mm se pueden considerar cambios reales del grosor de la fascia plantar y no errores de medición.

## EVALUACIÓN GONIOMÉTRICA

Se usará el goniómetro, instrumento de medición con forma de semicírculo o círculo graduado en 360°, utilizado para medir ángulos articulares. A pesar de que se trata de un instrumento validado, los últimos estudios defienden que las medidas obtenidas por un único terapeuta son más fiables que aquellas medidas que sean realizadas por diferentes terapeutas, ya que el índice intraobservador de las medidas goniométricas es muy superior al índice interobservador (225, 226). Por ello, todas las mediciones serán realizadas por un único terapeuta.

Se realizarán 3 mediciones de cada ángulo, para ambos grupos, para el pie sano y el afecto, cuya media será la variable empleada para el análisis (227, 228). Las mediciones se realizarán de acuerdo a los estándares de medición goniométrica descritos en Danniels & Worthingham (229). Para la medición, se tomará el ángulo formado por los 2 segmentos de interés mediante la colocación del fulcro, rama fija y rama móvil. Los rangos articulares que serán tomados para el análisis, son:

- Rango articular de flexión dorsal de la articulación tibio-peronea-astragalina para el complejo gastro-sóleo. Para la medición, se colocará al paciente en decúbito prono con los pies por fuera de la camilla, asegurándonos de que están en posición neutra evaluando la articulación subastragalina en todo momento. Se procederá a la realización del movimiento de flexión dorsal de tobillo y a su medición. Estas medidas serán tomadas tanto activa como pasivamente. Las expectativas de movilidad de esta articulación, de forma tanto activa como pasiva, se encuentran entre los 100 y 110°.
- Rango articular de flexión dorsal de la articulación tibio-peronea-astragalina para el sóleo aislado. Para la medición, se colocará al paciente en decúbito prono con la rodilla en una flexión de 90° y asegurándonos de que la articulación subastragalina están en posición neutra en todo momento se procederá a la realización del movimiento de flexión dorsal de tobillo y a su medición. Estas medidas serán tomadas tanto activa como pasivamente. Las expectativas de movilidad de esta articulación, de forma tanto activa como pasiva, se encuentran entre los 110 y 120°.

### 5.1.9 ASIGNACIÓN DE LOS PACIENTES RECLUTADOS A LOS BRAZOS DE TRATAMIENTO.

Previo a la asignación del paciente a un grupo se realizará las siguientes actividades:

- Valoración de los criterios de elegibilidad: Valoración de los criterios de inclusión y de exclusión
- Información al paciente de los objetivos e implicaciones del estudio. Entrega de una hoja de información y de Consentimiento Informado [Ver anexo 2]. Adicionalmente se les indicará la confidencialidad de sus datos de acuerdo a la Ley Orgánica 15/99 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

La asignación de los pacientes a brazos de tratamiento, grupo experimental o control, se realizará mediante métodos de aleatorización simple: tablas de números aleatorios [Ver anexo 6] para poder demostrar eficacia terapéutica. Por orden de llegada al estudio a cada sujeto se le asignará un número de esta tabla, si es par pertenecerá al grupo experimental, si es impar pertenecerá al grupo control. El paciente no sabrá hasta la finalización del estudio el grupo al que pertenece.

El investigador (A) que realizó la aleatorización no tuvo contacto con los pacientes a lo largo de todo el estudio. Los investigadores que determinaron analíticamente las muestras sanguíneas (B y C) tampoco sabían a qué grupo pertenecían los pacientes. Solo el investigador encargado de llevar a cabo el tratamiento conservador (D) y el investigador encargado de preparar y activar el dispositivo Phyback PBK-2C (E) sabían la localización del paciente ya que la configuración del dispositivo PhyBack PBK-2C era diferente para cada grupo.

El grupo experimental recibirá impulsos de voltaje controlados por software (PBK-2C) según el protocolo más el tratamiento estándar de rehabilitación de fasciosis plantar de la CUP de la UCM. Por el contrario, el grupo control recibirá placebo (sin salida de corriente eléctrica) más el tratamiento estándar de rehabilitación de fasciosis plantar de la CUP de la UCM.

### 5.1.10 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN TERAPÉUTICA

El protocolo terapéutico estándar del dispositivo PhyBack PBK-2C indica la aplicación del mismo durante cuatro semanas, con la siguiente distribución (230):

- ✓ **primera semana:** cinco días seguidos (L - M - X - J - V)
- ✓ **siguientes tres semanas:** tres días alternos a la semana (L - X - V)

Durante las 4 primeras semanas todos los pacientes independientemente del grupo al que estén asignados recibirán una vez a la semana el mismo tratamiento conservador de la CUP de la UCM, que consiste en una tabla de estiramientos, medidas de higiene postural, calzado y plantillas personalizadas además de técnicas de terapia manual dirigidas a la normalización del tono muscular gastrosóleo mientras se le aplica el dispositivo PBK en la fascia plantar del pie afecto.

Esto se llevó a cabo para garantizar un apropiado manejo ético de los participantes con el fin de que así el estudio representará de la manera más fiable posible la práctica clínica habitual, donde los pacientes son susceptibles de ser aconsejados del uso de una rutina básica de fisioterapia y podología (30).

Se llevará a cabo además un proceso de extracción sanguínea para las futuras determinaciones analíticas. La extracción de sangre será de 3ml por cada tubo, dos tubos por extracción (muestras obtenidas por duplicado) haciendo un total de 102 muestras recogidas a lo largo del estudio (204 muestras duplicadas):

El etiquetado de los tubos irá codificado según el siguiente esquema:

Nº HISTORIA: XX/XXXXX
MOMENTO DE LA EXTRACCIÓN, Nº tubo

Al finalizar el estudio, a cada paciente se le habrán extraído 6 tubos:

- ✓ Día 1            2 tubos (1 antes y 1 después de la aplicación de PBK-2C )
- ✓ Día 5            2 tubos (1 antes y 1 después de la aplicación de PBK-2C )
- ✓ Día 30          2 tubos (1 antes y 1 después de la aplicación de PBK-2C )

De este modo, numeraremos los tubos del 01 al 06 [**Ver anexo 7**].



#### 5.1.10.1 APLICACIÓN CLÍNICA PHYBACK PBK-2C:

PhyBack PBK-2C (PhyBack PBK-2C, Lawrence Medical Device, Bologna, Italia) es un dispositivo electrónico controlado por software. La aplicación terapéutica se puede manejar manualmente o automáticamente. Durante la sesión el paciente usará un control remoto para modificar el voltaje del pulso según la información recibida por parte de la interfaz. La interfaz de usuario permite al paciente conocer el tiempo total de la sesión, las variaciones en la actividad de los canales 1 y 2, ajustar el voltaje del pulso, la duración de las distintas fases de la terapia con información sobre los tiempos de emisión de la señal activa para la respuesta fisiológica.

Las características técnicas son las siguientes:

- 2 Canales independientes.
- Pulso voltaico.
- Frecuencia de 0.1Hz a 999 Hz. (Herzios)
- Duración de 0.1 a 499 uS. (microsegundos)
- Amplitud de 1 a 215 Voltios.
- Duración fase: 0.2 sg (segundos) – 99 min (minutos)
- Número fases: hasta 120 pases por programa. (255 programas)

El principio de la terapia PBK-2C es el diseño de un tratamiento con una duración aproximada de un mes (230). La aplicación clásica está formada por cinco aplicaciones, una por día, seguida de diez a 15 aplicaciones en días alternos, dependiendo la duración de la patología a tratar.

El abordaje vía PBK-2C está compuesto por tres programas específicos:

- Descontracturante.
- Antiflogístico (antiinflamatorio).
- Activación por microcirculación.



Dispositivos de seguridad incluidos en el sistema garantizan la integridad del paciente. El sistema cumple con la Directiva Europea Medica MD 93/42 como un dispositivo de la clase IIa. También cumple con la norma IEC 947-1: 1988 y CE 0476 - N.MED 24010.

El PBK-2C se utilizó con dos cables, cada cable se une a dos electrodos. Para nuestro estudio emplearemos cuatro electrodos, con dos broches para electrodos de electrocardiografía (ECG) cada uno. Conectaremos un cable rojo a la salida 1 y un cable negro a la salida 2 del aparato. El fabricante recomienda la disposición de los cuatro electrodos, enfrentados dos a dos como se muestra en la siguiente Figura 1.

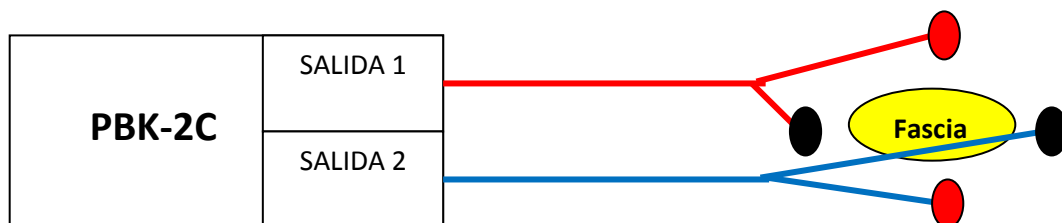
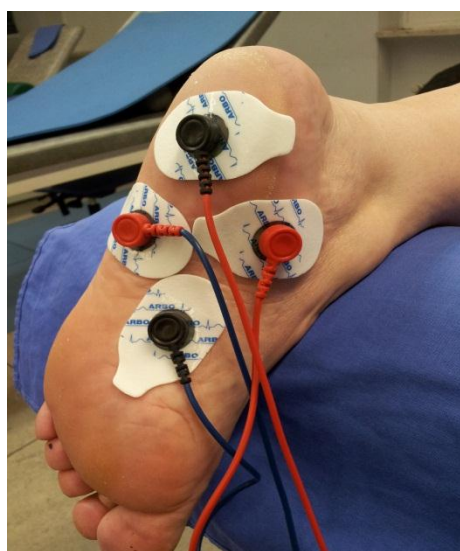


Figura 1.

Se usarán 4 electrodos desechables tipo ECG de 48x34 milímetros (Kendall Arbo H92SG, Tyco Healthcare, Donau, Germany ECG) por día y paciente, con una pequeña esponja con gel en la parte central que garantiza el contacto óptimo con la piel.



Se aplicó el programa específico de tobillo y pie que consiste en tres fases terapéuticas cada una de ellas separadas por una pausa de 40 segundos. La primera fase tiene una función descontracturante con una duración de 3 minutos, la segunda fase presenta una función antiflogística con una duración de 7 minutos y la tercera fase un objetivo de activación de la microcirculación y una duración de 8 minutos obteniendo un tiempo total de aproximadamente 20 minutos.

Los tipos de pulso (de una billonésima de segundo) controlados por software de este programa presentan las siguientes características; frecuencias de 1 a 110 Hz, con resolución de 1 Hz; duración del impulso entre 1 y 40 microsegundos ( $\mu s$ ), y amplitudes entre 30 y 200 voltios (V), con resolución de 1 V. Y una amplitud máxima de 100 microamperios ( $\mu A$ )

Se le colocará al paciente el dispositivo PBK-2C en el pie diagnosticado de FP. El paciente tendrá un mando a través del cual podrá regular la intensidad. Como la forma, frecuencia, amplitud y duración de los pulsos no es constante, el paciente deberá ir ajustando la intensidad durante todo el tiempo, con el objetivo de mantener siempre una intensidad sensitiva que sea la máxima tolerada. Para el grupo control se aplicará también el PBK-2C en el pie diagnosticado de FP sin que exista intensidad de salida, es decir sin salida de corriente eléctrica.

### 5.1.10.2 PROTOCOLO DE EXTRACCIÓN SANGUÍNEA:

La obtención de las muestras sanguíneas se llevaron a cabo en un gabinete de la Unidad de Pie Diabético de la Clínica Universitaria de Podología de la U.C.M cumpliendo con las condiciones de entorno aséptico y fueron llevadas a cabo por personal sanitario cualificado.

Se realizó una extracción antes y después de la aplicación del dispositivo Phyback (PBK-2C), con un tiempo de duración final de 20 minutos (Figura 2). En un total de 3 días de extracción diferentes.

Para obtener la muestra sanguínea se coloca al paciente en un sillón adaptable en decúbito supino. Se le toma una vía y a su vez se le prepara el dispositivo PhyBack PBK-2C en el pie diagnosticado de FP. Antes de iniciar el dispositivo PhyBack PBK-2C se procede a la extracción de 6ml de sangre venosa que se dispensa en dos tubos de 3ml tipo (K2E BD Vacutainer, Plymouth, UK) de hematología previamente etiquetados y codificados y al finalizar el dispositivo PhyBack PBK-2C se procederá a una segunda extracción de 6ml de sangre venosa dispensándola en otros dos tubos de 3ml también K2E también codificados, es decir que cada muestra se obtendrá por duplicado. En total 102 muestras duplicadas (204 muestras) se habrán recogido para la determinación analítica al final del estudio.

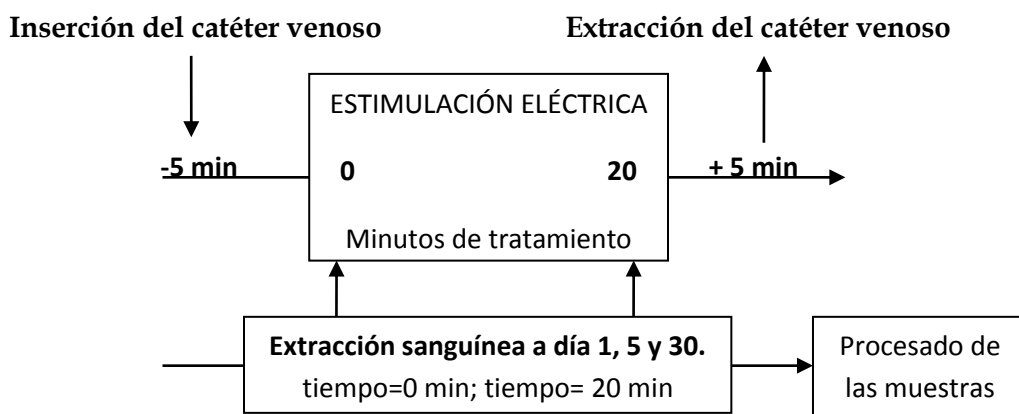


Figura 2. Extracción Sanguínea.

## PROCESADO Y ALMACENAMIENTO

Una vez obtenidas las muestras sanguíneas se transportaron inmediatamente al Departamento de Farmacología de la UCM donde se centrifugaron en una centrifugadora automática de temperatura regulable a 2500 rpm durante 15 minutos a 4°C. Tras la centrifugación se procedió a la separación del plasma de los tubos de la muestra mediante pipetas automáticas de volumen variable de punta desechable. Las muestras de plasma se alicuotaron en tubos eppendorf (Eppendorf, Hamburg, Germany) con tapa de seguridad de 1,5ml previamente etiquetados y codificados congelándose a -80°C hasta su determinación.

### 5.1.10.3 TÉCNICAS DE DETERMINACIÓN MOLECULAR:

#### 5.1.10.3.1 DETERMINACIÓN NIVELES VEGF EN SANGRE:

Para la determinación cuantitativa de los niveles de VEGF se utilizaron kits de análisis cuantitativo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA KIT, R&D System, Inc, Minnesota, USA). Sirven para realizar determinaciones cuantitativas de VEGF en muestras de suero, plasma y sobrenadante de cultivo de células endoteliales. Para proceder a su determinación es necesario seguir las instrucciones del fabricante (149, 231). En nuestro caso se procedió a la determinación cuantitativa de VEGF plasmático.

Básicamente la técnica consiste en una reacción colorimétrica mediada por una reacción antígeno-anticuerpo entre VEGF y un anticuerpo específico contra VEGF. Los estándares, suministrados por el fabricante, y las muestras de plasma a estudio se pipetea por duplicado en los pocillos de la placa (96 pocillos por placa), que están revestidos por un anticuerpo monoclonal específico contra VEGF; así cualquier VEGF presente en el suero es inmovilizado en el pocillo. Después de lavar los pocillos para eliminar cualquier sustancia que no haya sido fijada por el anticuerpo monoclonal se añade un anticuerpo policlonal unido a un enzima.

Se vuelve a lavar y se añade una solución sustrato desarrollándose color en forma proporcional a la cantidad de VEGF que haya quedado fijada en el pocillo en el primer paso. Al final se produce una reacción colorimétrica que se mide mediante un lector de densidad óptica (fotómetro) a una longitud de onda de 450nm (nanómetros).

Para la determinación de VEGF se analizaron 102 muestras cada una evaluada por duplicado para aumentar la sensibilidad y precisión de la determinación analítica. Tras el recuento los valores medios obtenidos expresados en pg/mL (picogramos por mililitro) de cada muestra se calcularan con la recta estándar obtenida por los niveles plasmáticos basales conocidos utilizados como valor estándar en el ELISA KIT (R&D System, Inc, Minnesota, USA)(149).

El procesamiento de las muestras sanguíneas y la determinación cuantitativa de los niveles plasmáticos de VEGF a través del KIT ELISA fue llevada a cabo en los laboratorios del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM por técnicos especializados y cualificados en el manejo de este tipo muestras y de técnicas de determinación analíticas.

#### **5.1.10.3.2 DETERMINACIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO [NO] EN SANGRE:**

La determinación de NO se hace indirectamente, a través de los niveles de nitritos y nitratos ( $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ) en las muestras de plasma obtenidas de la extracción de sangre y posterior procesamiento de esta. El ON sufre una serie de reacciones obteniendo como producto final in vivo de Nitritos ( $\text{NO}_2^-$ ) y Nitratos ( $\text{NO}_3^-$ ). La proporción relativa de cada uno es variable y no se puede predecir con certeza por lo que el índice total de la producción de NO es la suma de ambos. Para su determinación se usó el Cayman's Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit (Cayman's Chemical, USA). Siguiendo las instrucciones del fabricante (232). Este kit proporciona un método preciso y conveniente para la medición total de nitritos y nitratos en sistemas biológicos.

En resumen la técnica consiste en un proceso de dos sencillos pasos. El primero es la conversión de nitrato a nitrito mediante el nitrato reductasa y el segundo paso es la adición de los agentes Griess que convierten al nitrito en un compuesto morado oscuro (233). Cada muestra se determina por triplicado y se procesan en placas de 96 pocillos. Esta reacción colorimétrica se mide mediante un fotómetro a una longitud de onda de 540 nm.

Para la determinación de NO se analizaron 102 muestras cada una evaluada por triplicado para aumentar la sensibilidad y precisión de la determinación analítica. Tras el recuento, los valores medios obtenidos expresados en  $\mu\text{L}$  (microgramos por mililitro) de cada muestra se calcularan con la recta estándar obtenida por los niveles plasmáticos basales conocidos utilizados como valor estándar en el Cayman's Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit (232). La determinación cuantitativa de (NO), a través de los niveles de nitritos y nitratos ( $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ) fue llevada a cabo en los laboratorios del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM por técnicos especializados y cualificados en el manejo de este tipo de técnicas.

#### 5.1.10.4 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CONSERVADOR

Durante las 4 semanas de duración del protocolo de tratamiento, los participantes de ambos grupos recibieron el tratamiento conservador de la CUP de la UCM para la FP que consiste en un ejercicio combinado de estiramiento de la cadena posterior de la pierna y de la fascia plantar, el diseño por parte del podólogo del servicio de exploración y patomecánica de la CUP de la UCM de una plantilla personalizada y una vez por semana, y nunca coincidiendo con uno de los días de extracción sanguínea, un tratamiento mediante terapia manual de la cadena posterior (complejo gastro-sóleo y musculatura flexora profunda) con el objetivo de facilitar la flexibilización de los músculos flexores de tobillo y pie (10, 234) [Ver anexo 8]. Todas las técnicas conservadoras aplicadas y enseñadas se realizaron de una manera bilateral (en ambos pies) y realizadas siempre por el mismo profesional podólogo y fisioterapeuta para todos los pacientes.

### 5.1.11 CRONOGRAMA DE ACTUACIÓN Y SEGUIMIENTO

#### ✓ VISITA INICIAL: **DÍA 1**

El primer día el paciente se someterá a una evaluación clínica completa: Peso, altura, IMC, determinaciones clínicas y evaluación ecográfica. Todas las mediciones se recogerán tanto del pie diagnosticado de FP como el contralateral y para ambos grupos.

Tras el registro de la fecha y de las variables anteriores se procederá a la aplicación del PhyBack PBK-2C. Se tomarán muestras de sangre en tiempo 0 y a los 20 minutos (final) de la aplicación del PBK-2C.

#### ✓ SEGUNDA A QUINTA VISITA: **DÍA 2 - DÍA 5**

Aplicación del PhyBack PBK-2C según el protocolo. Al quinto día de estimulación se volverán a obtener muestras de sangre (coincidiendo con el final de la primera fase del protocolo de tratamiento del PBK-2C) en tiempo  $t=0\text{min}$  y al finalizar la aplicación del dispositivo ( $t=20\text{min}$ ), y se volverán a registrar las variables clínicas iniciales excepto la prueba ecográfica.

#### ✓ SEXTA A DECIMOCUARTA VISITA: **DÍA 6 - DÍA 27**

Aplicación del PhyBack PBK-2C tres veces a la semana según protocolo.

Durante las 4 primeras semanas todos los pacientes independientemente del grupo al que estén asignados recibirán una vez a la semana el mismo tratamiento conservador consistente en una tabla de estiramientos, medidas de higiene postural y calzado y técnicas de terapia manual dirigida a la normalización del tono muscular gastrosóleo mientras se le aplica el dispositivo PBK-2C en la fascia plantar como protocolo estándar de la CUP de la UCM.



✓ DECIMOQUINTA VISITA: 1º MES

A los 30 días, habiendo ya finalizado el protocolo (fase de intervención), el paciente se volverá a someter a la medición de las variables clínicas completas incluyendo la ecografía de la fascia plantar, incluyendo valores analíticos de VEGF y NO antes y después de la aplicación del PBK-2C.

✓ DECIMOSEXTA VISITA: 3º MES

A los 3 meses el paciente se volverá a someter a la medición de las variables clínicas completas para evaluar la evolución a medio plazo, excepto los valores analíticos de VEGF y NO.

✓ DECIMOSÉPTIMA VISITA: 6º MES

Por último, a los 6 meses el paciente se volverá a someter a la medición de las variables clínicas completas por última vez para evaluar la evolución a largo plazo, excepto valores analíticos de VEGF y NO.

PROTOCOLO TRATAMIENTO				SEGUIMIENTO	
DÍA 1	DÍA 5	DÍA 30		3 MESES	6 MESES
X	X	X	MEDICIONES CLÍNICAS	X	X
X	X	X	DETERMINACIÓN ANALÍTICA		
X		X	ECOGRAFÍA	X	X

(Fig 3). Cronograma actuación

## 5.2 TAMAÑO MUESTRAL:

El cálculo del tamaño muestral prospectivo a través del programa GRANMO.5.0 indicó que 5 pacientes en el grupo control y 10 pacientes en el grupo experimental aportarían una potencia del 80% para detectar una diferencia mínima de 0.01 (pg/mL) de VEGF plasmático a través del kit de análisis cuantitativo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA KIT, R&D System, Inc, Minnesota, USA) con una desviación estándar de 0.006, y un  $\alpha=0.05$  con un 0% de pérdidas). Valores obtenidos de la determinación analítica de VEGF de origen plasmático en un estudio piloto inicial realizado con 60 muestras sanguíneas por duplicado (120 en total) obtenidas de 10 pacientes debido a la inexistencia de estudios previos para comparar.

Inicialmente fueron evaluados 40 pacientes de los cuales 20 pacientes fueron incluidos al cumplir los criterios de elegibilidad. De la muestra final de 20 pacientes 3 no completaron el estudio por los siguientes motivos:

- 2 pacientes fueron excluidos por sufrir problemas en el manejo de la muestra sanguínea. (Coagulación de las muestras)
- 1 paciente fue excluido por presentar una enfermedad neurológica asociada a posterior.

Con lo que se obtuvo una muestra resultante final de 17 pacientes que completaron el ensayo clínico aleatorizado satisfactoriamente 12 en el grupo experimental y 5 en el grupo control como queda definido en el diagrama de flujo [**Anexo 9**].

### 5.3 MÉTODO ESTADÍSTICO:

Se realizará un análisis estadístico descriptivo a través del Software SPSS v19.0. Para la descripción de las variables continuas se utilizará la media y la desviación estándar cuando la desviación sea normal y la mediana y rango de percentiles en caso contrario. La normalidad de una variable se comprobará mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y se confirmará a través del test de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se medirán mediante porcentajes. Se realizará una comparación bivariada entre grupos mediante t-student si las variables son continuas normales, U-Mann-whitney si no normales y Chi cuadrado si categóricas. Se realizará una comparación de medidas relacionadas por grupos mediante t-student si normales, Wilcoxon si no normales y Chi cuadrado si categóricas. Las comparaciones múltiples se analizarán mediante el análisis de varianza ANOVA o su equivalente no paramétrico. El análisis de exploración de asociación entre variables se realizará con el coeficiente de correlación de Pearson si existe distribución normal y la Rho Spearman si no.

En el caso de obtener resultados estadísticamente significativos, se repetirán las pruebas necesarias para satisfacer la presunción de que las variables son paramétricas. Para todos estos test se asumen diferencias significativas en valores de  $p < 0.05$  para un intervalo de confianza del 95%.

### 5.4 CUESTIONES ÉTICAS

Se mantendrá la privacidad de los resultados y la confidencialidad según la ley de protección de datos (Ley Orgánica 15/99 de 13 diciembre de LOPD).

Este estudio fue aprobado por el comité ético de Investigación del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España, con código interno 11/092-E. **[Ver anexo 1]**.

Este estudio sigue las recomendaciones para orientar a los investigadores en la investigación biomédica con seres humanos (Declaración de Helsinki). Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964.

## 5.5 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Las características demográficas de la población de estudio fueron las siguientes:

TABLA-1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

VARIABLE	GRUPO CONTROL			GRUPO EXPERIMENTAL			TOTAL	RANGO INTERCUARTILICO		p-valor
	MEDIANA	25	75	MEDIANA	25	75	MEDIANA	25	75	
EDAD (años)	52	45	54	44.5	38.5	51.7	47	40	52.5	0.245
PESO (kg)	81.6	68	83.3	77	74	89.3	77	86.25	71	0.833
ALTURA (cm)	172	166	175	170	157	177	170	158	177	0.916
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.88	24.9	29.8	28.28	24.5	30.6	27.88	24.93	30.45	0.833
EVOLUCIÓN (meses)	12	5	27	7.5	4.25	38	4.4	9	33	0.958

U de Mann-Whitney

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para las variables de edad, peso, altura, índice de masa corporal (IMC) y la evolución en meses entre grupos.

A continuación se describen los datos de descriptiva de frecuencias de la muestra de estudio:

TABLA-2: DESCRIPTIVA DE FRECUENCIAS ENTRE LOS BRAZOS DE ESTUDIO.

VARIABLE	GRUPO					TOTAL	p-valor
		HOMBRE		MUJER			
SEXO	CONTROL	5		0		5	0,102
	EXPERIMENTAL	6		6		12	
	TOTAL	11		6		17	
Test exacto de Fischer.							
		DERECHO		IZQUIERDO			
PIE AFECTO	CONTROL	3		2		5	0,949
	EXPERIMENTAL	7		5		12	
	TOTAL	10		7		17	
Test exacto de Fischer.							
		S	B	M	N		
TIPO TRABAJO	CONTROL	1	3	1	0	5	0,340
	EXPERIMENTAL	1	3	5	3	12	
	TOTAL	2	6	6	3	17	
Test exacto de Fischer. S=sedestación. B=bipedestación prolongada. M=mixto. N=no trabaja							
		S	A	D			
ESTILO DE VIDA	CONTROL	2	3	0	5		0,340
	EXPERIMENTAL	6	4	2	12		
	TOTAL	8	7	2	17		
Test exacto de Fischer. S=sedentario. A=activo. D=deportista.							
		P	R	C			
RECURRENCIA	CONTROL	2	1	2	5		0,279
	EXPERIMENTAL	6	0	6	12		
	TOTAL	8	1	8	17		
Test exacto de Fischer. P=primera vez. R=recidiva. C=crónico.							
		SI	NO				
TRATAMIENTO PREVIO	CONTROL	3	2		5		0,538
	EXPERIMENTAL	10	2		12		
	TOTAL	13	4		17		
Test exacto de Fischer.							
		SI	NO		Total		
MEJORÍA TRAS TRATAMIENTO	CONTROL	0	3		3		0,538
	EXPERIMENTAL	0	10		10		
	TOTAL	0	13		13*		
Test exacto de Fischer. * 4 pacientes no recibieron tratamiento previo.							

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos con respecto al sexo o al pie afecto, tampoco se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en relación al tipo de trabajo desempeñado o al estilo de vida entre grupos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al inicio de la enfermedad entre grupos distinguiendo entre primera vez como primera lesión de fasciosis plantar de menos de un año de evolución y mayor a cuatro semanas, crónica para lesiones mantenidas de fasciosis plantar de evolución mayor de un año, y como recaídas para aquellos con reagudización de la patología de FP con un periodo mínimo sin síntomas de un año.

Por último tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al haber recibido o no tratamiento previo. Cabe destacar que ningún paciente de los que obtuvo tratamiento previo reportó haber obtenido mejoría clínica.



## **6. RESULTADOS**



## 6. RESULTADOS

---

La distribución de los resultados se ha dispuesto de la siguiente manera, en primer lugar se mostrarán los resultados obtenidos relacionados con el objetivo principal, es decir aquellos relacionados con las determinaciones analíticas de VEGF y [NO]. Se mostrarán primero los resultados relacionados con el VEGF y después de [NO].

Para ello se indicará en primera instancia el número de muestras sanguíneas utilizadas para cada determinación y las características específicas de su evaluación. Cabe destacar que se trata de evaluaciones analíticas llevadas a cabo a través de test de determinación molecular de gran precisión y fiabilidad, test de laboriosa realización que pueden llevar hasta 24 horas de procesamiento como es el caso de la determinación del VEGF y de 8 horas en el caso de la determinación de [NO]. Las muestras analizadas correspondientes a la determinación de VEGF se determinaron por duplicado y las correspondientes al [NO] por triplicado para aumentar la potencia, sensibilidad y precisión de los kits.

A continuación se reflejarán los resultados obtenidos. Para ello se compararán los valores obtenidos antes (pre-) y después (post-) de la intervención por grupos para cada uno de los días de determinación analítica, y después se compararán los resultados obtenidos para cada uno de los 3 días de determinación analítica (día 1, día 5 y día 30) entre grupos.

En segundo lugar se mostrarán los resultados obtenidos relacionados con los objetivos secundarios, es decir la evolución de las características clínicas de: dolor, movilidad dorsiflexora del tobillo y grosor de la fascia plantar. Se reflejarán los resultados obtenidos por grupos y entre grupos para el periodo de intervención que comprende las mediciones realizadas a día 1, 5 y 30. Seguido de los resultados de las correlaciones entre variables de estudio y finalizando con los resultados obtenidos durante el periodo de seguimiento a los 3 y 6 meses siguiendo la misma distribución primero evaluando los resultados obtenidos por grupos y seguido de la comparativa entre grupos.

## 6.1 RESULTADOS DETERMINACIONES ANALÍTICAS.

### 6.1.1 RESULTADO DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS DE VEGF.

Se evaluaron un total de 102 muestras de VEGF plasmático obtenidas de los 17 sujetos de estudio, 204 en total ya que cada muestra se evaluó por duplicado. Es decir que en cada uno de los tres días de determinación analítica se evaluaron 68 muestras, 48 pertenecientes al grupo experimental y 20 pertenecientes al grupo control. Las concentraciones de VEGF de las muestras se determinaron comparando el resultado medio de la densidad óptica de cada muestra analizada con la curva estándar conocida.

$$Y = (A-D)/(1+(X/C)^B) + D$$

Obteniendo un coeficiente de variación medio del 3.1% y un coeficiente de correlación de la curva de  $R = 0,998$ . El límite de detección de los test fue de 8 pg/ml (picogramos por ml).

#### 6.1.1.1 RESULTADO DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS REPETIDAS DE VEGF POR GRUPOS.

Al comparar las determinaciones de la concentración de VEGF plasmático por grupos no se obtuvieron diferencias significativas entre las determinaciones de la concentración de VEGF plasmático [VEGF] obtenidas a  $t=0$  minutos (pre-) y a  $t=20$  minutos (post-) de la aplicación del dispositivo PBK-2C para el grupo control tanto para el día 1, el día 5 y para el día 30.

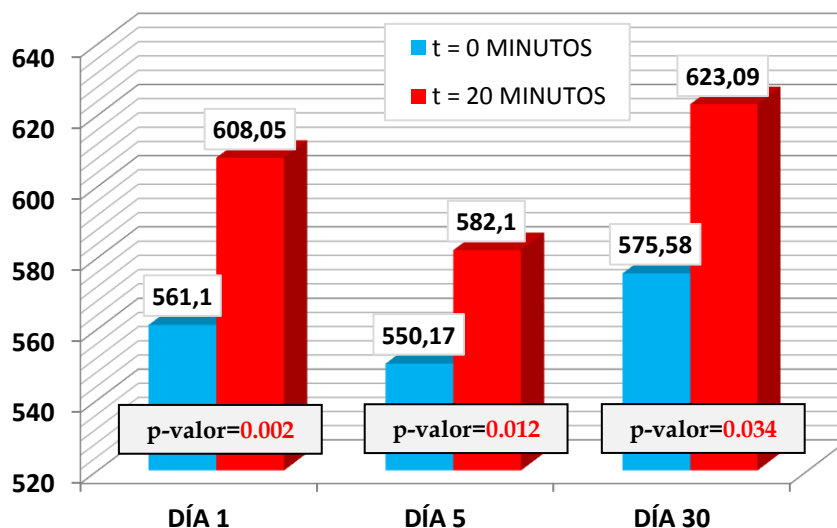
Sin embargo sí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones de la concentración de VEGF plasmático obtenida a  $t=0$  min (pre-) y a  $t=20$  min (post-) de la aplicación del dispositivo Phyback PBK-2C para el grupo experimental para cada uno de los tres días de evaluación (día 1, día 5 y día 30).

TABLA-3: INCREMENTO DE VEGF POR GRUPOS POR DÍAS DE EVALUACIÓN.

INCREMENTO [VEGF] DÍA 1 (pg/ml)	n	MEDICIÓN	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO	p -valor
				[ 25 - 75 ]	
GRUPO CONTROL	5	t = 0 MIN	544.99	[ 467.72 - 590.0 ]	0.078
		t = 20 MIN	542.85	[ 531.99 - 615.57 ]	
GRUPO EXPERIMENTAL	12	t = 0 MIN	561.1	[ 519.96 - 636.26 ]	0.002*
		t = 20 MIN	608.05	[ 583.23 - 1190.81 ]	
INCREMENTO [VEGF] DÍA 5 (pg/ml)	n	MEDICIÓN	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO	p -valor
				[ 25 - 75 ]	
GRUPO CONTROL	5	t = 0 MIN	512.94	[ 491.87 - 576.43 ]	0.136
		t = 20 MIN	576.95	[ 527.89 - 632.67 ]	
GRUPO EXPERIMENTAL	12	t = 0 MIN	550.17	[ 483.98 - 614.07 ]	0.012*
		t = 20 MIN	582.1	[ 544.01 - 860.81 ]	
INCREMENTO [VEGF] DÍA 30 (pg/ml)	n	MEDICIÓN	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO	p -valor
				[ 25 - 75 ]	
GRUPO CONTROL	5	t = 0 MIN	492.85	[ 475.08 - 615.19 ]	0.064
		t = 20 MIN	550	[ 522.45 - 632.68 ]	
GRUPO EXPERIMENTAL	12	t = 0 MIN	575.58	[ 469.55 - 657.04 ]	0.034*
		t = 20 MIN	623.09	[ 510.86 - 916.61 ]	

Wilcoxon

## CONCENTRACIÓN VEGF GRUPO EXPERIMENTAL



### 6.1.1.2 RESULTADO DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS REPETIDAS DE VEGF ENTRE GRUPOS.

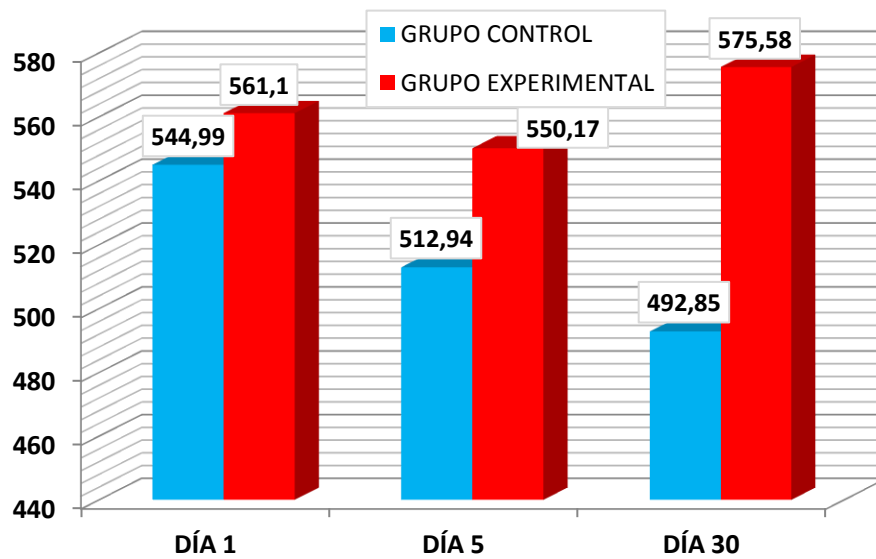
Al comparar las determinaciones de la concentración de VEGF plasmático entre grupos para el tiempo (t) = 0 minutos (pre-) y t=20 minutos (post-) aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C en cada uno de los tres días de determinación analítica no se observaron diferencias significativas a t=0min, es decir antes de la aplicación del dispositivo entre grupos para los tres días de evaluación (día 1, día 5 y día 30). Sin embargo sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos a día 1 a t=20 minutos entre grupos, es decir tras la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para para los días 5 y 30 tras la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C a t=20 minutos.

TABLA-4: COMPARACIÓN DETERMINACIONES VEGF ENTRE GRUPOS  
A TIEMPO (t)= 0 MIN. Y A TIEMPO (t)=20 MIN.

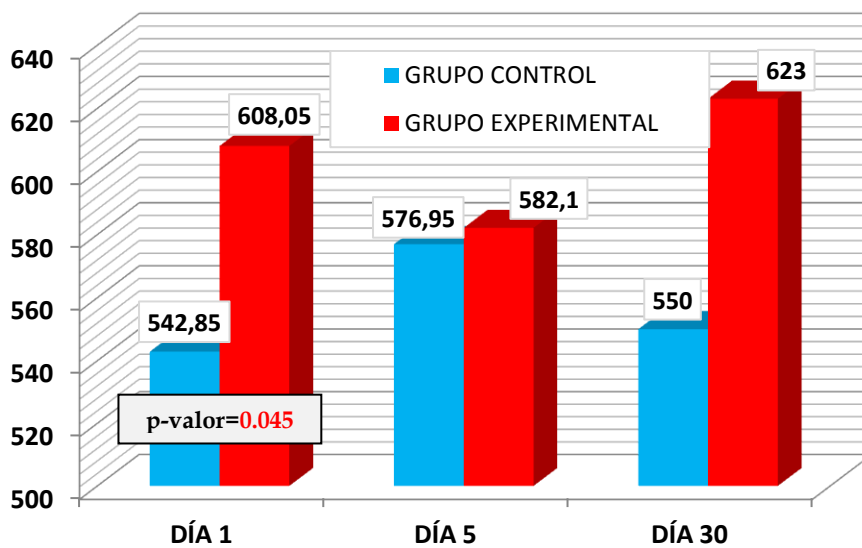
<b>DÍA 1</b> <b>[VEGF] (pg/ml)</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>t = 0 min.</b>	544.99 [ 467.72 - 590 ]	561.1 [ 519.96 - 636.26 ]	<b>0.246</b>
<b>t = 20 min.</b>	542.85 [ 531.99 - 615.57 ]	608.05 [ 583.23 - 1190.81 ]	<b>0.045*</b>
<b>DÍA 5</b> <b>[VEGF] (pg/ml)</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>t = 0 min.</b>	512.94 [ 491.87 - 576.43 ]	550.17 [ 483.98 - 614.07 ]	<b>0.527</b>
<b>t = 20 min.</b>	576.95 [ 527.89 - 632.67 ]	582.1 [ 544.01 - 860.81 ]	<b>0.673</b>
<b>DÍA 30</b> <b>[VEGF] (pg/ml)</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>t = 0 min.</b>	492.85 [ 475.08 - 615.19 ]	575.58 [ 469.55 - 657.04 ]	<b>0.461</b>
<b>t = 20 min.</b>	550 [ 522.45 - 632.68 ]	623.09 [ 510.86 - 916.61 ]	<b>0.450</b>

Test de U de Mann-Whitney / Medido en picogramos por mililitro

### CONCENTRACIÓN VEGF a t= 0 min.



### CONCENTRACIÓN VEGF a t= 20min.



### 6.1.2 RESULTADO DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS DE [NO].

Se determinaron 306 muestras de [NO] de Nitritos y Nitratos ya que cada muestra se determinó por triplicado. Para la obtención de la recta estándar se diluyó la muestra por cinco así que a la hora de determinar la muestra de nitritos y nitratos la fórmula se multiplicó por cinco también.

$$Y=A \cdot X+B$$

Se obtuvo un coeficiente de variación medio del 2.3% y un coeficiente de correlación de la recta de  $R=0,996$ . El límite de detección de los test fue de 1,7  $\mu\text{L}$  (micromolar).

#### 6.1.2.1 RESULTADO DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS REPETIDAS DE NO POR GRUPOS

Al comparar los resultados de la determinación analítica de la concentración de nitritos y nitratos  $[\text{NO}_2\text{-NO}_3]$  como medida indirecta para la determinación analítica del óxido nítrico [NO] obtenida antes ( $t=0$  min) de la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C y después ( $t=20$  min) de la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C en los tres días de mediciones (día 1, día 5 y día 30) por grupos, los resultados fueron los siguientes:

TABLA-5: INCREMENTO [NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>] POR GRUPOS.

INCREMENTO [NO <sub>2</sub> -NO <sub>3</sub> ] µL DÍA 1	n	MEDICIÓN	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO	p -valor
				[ 25 - 75 ]	
GRUPO CONTROL	5	t = 0 MIN	2.9	[ 1.97 - 4.17 ]	0.892
		t = 20 MIN	2.81	[ 1.98 - 4.11 ]	
GRUPO EXPERIMENTAL	12	t = 0 MIN	4.01	[ 2.34 - 6.22 ]	0.060
		t = 20 MIN	3.48	[ 2.12 - 5.55 ]	
INCREMENTO [NO <sub>2</sub> -NO <sub>3</sub> ] µL DÍA 5	n	MEDICIÓN	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO	p -valor
				[ 25 - 75 ]	
GRUPO CONTROL	5	t = 0 MIN	2.75	[ 2.66 - 4.21 ]	0.223
		t = 20 MIN	2.89	[ 2.79 - 4.17 ]	
GRUPO EXPERIMENTAL	12	t = 0 MIN	4.19	[ 3.15 - 6.16 ]	0.004*
		t = 20 MIN	3.42	[ 2.63 - 5.97 ]	
INCREMENTO [NO <sub>2</sub> -NO <sub>3</sub> ] µL DÍA 30	n	MEDICIÓN	MEDIANA	RANGO INTERCUARTÍLICO	p -valor
				[ 25 - 75 ]	
GRUPO CONTROL	5	t = 0 MIN	2.7	[ 2.66 - 4.21 ]	0.225
		t = 20 MIN	2.78	[ 2.5 - 3.74 ]	
GRUPO EXPERIMENTAL	12	t = 0 MIN	3.59	[ 1.6 - 4.97 ]	0.410
		t = 20 MIN	3.13	[ 2.45 - 3.8 ]	

Wilcoxon



No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos de las determinaciones de la  $[\text{NO}_2\text{-NO}_3]$  antes ( $t=0\text{min}$ ) y después ( $t=20\text{min}$ ) de la aplicación del dispositivo Phyback PBK-2C para el grupo control.

Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las determinaciones de la  $[\text{NO}_2\text{-NO}_3]$  antes ( $t=0\text{min}$ ) y después ( $t=20\text{min}$ ) de la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C obtenidas al primer día de aplicación del protocolo de tratamiento para el grupo experimental.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos de las determinaciones de la  $[\text{NO}_2\text{-NO}_3]$  antes ( $t=0\text{min}$ ) y después ( $t=20\text{min}$ ) de la aplicación del dispositivo PBK-2C para el grupo control a día 5. Sin embargo si se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos de  $[\text{NO}_2\text{-NO}_3]$  antes ( $t=0\text{min}$ ) y después ( $t=20\text{min}$ ) de la aplicación del dispositivo PBK-2C del grupo experimental para el quinto día de protocolo.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos de las determinaciones de la  $[\text{NO}_2\text{-NO}_3]$  antes ( $t=0\text{min}$ ) y después ( $t=20\text{min}$ ) de la aplicación del PBK-2C para el grupo control a día 30, y tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las determinaciones pre ( $t=0\text{min}$ ) y post ( $t=20\text{min}$ ) aplicación del dispositivo biomédico PhyBack PBK-2C de  $[\text{NO}_2\text{-NO}_3]$  obtenidas al final del protocolo de tratamiento, día treinta, en el grupo experimental.

#### 6.1.2.2 RESULTADO DE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS REPETIDAS DE NO ENTRE GRUPOS.

Al evaluar los resultados de la determinación analítica de la concentración de nitritos y nitratos  $[\text{NO}_2\text{-NO}_3]$  como medida indirecta para la determinación analítica del óxido nítrico  $[\text{NO}]$  obtenida antes ( $t=0$  min) de la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C y después ( $t=20$  min) de la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C en los tres días de mediciones (día 1, día 5 y día 30) entre grupos, los resultados fueron los siguientes:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos entre ambos grupos a  $t=0$  minutos (pre-) y a  $t=20$  minutos (post-) respectivamente en los 3 días de evaluación (día 1, día 5 y día 30).

TABLA-6: COMPARACIÓN DETERMINACIONES [NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>] ENTRE GRUPOS A TIEMPO = 0 MIN. Y A TIEMPO =20 MIN.

<b>DÍA 1</b> <b>[NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>] µL</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>t = 0 min.</b>	2.9 [ 1.97 - 4.17 ]	4.01 [ 2.34 - 6.22 ]	<b>0.170</b>
<b>t = 20 min.</b>	2.81 [ 1.98 - 4.11 ]	3.48 [ 2.12 - 5.55 ]	<b>0.460</b>
<b>DÍA 5</b> <b>[NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>] µL</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>t = 0 min.</b>	2.75 [ 2.66 - 4.21 ]	4.19 [ 3.15 - 6.16 ]	<b>0.169</b>
<b>t = 20 min.</b>	2.89 [ 2.79 - 4.17 ]	3.42 [ 2.63 - 5.97 ]	<b>0.980</b>
<b>DÍA 30</b> <b>[NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>] µL</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>t = 0 min.</b>	2.7 [ 2.66 - 4.21 ]	3.59 [ 1.6 - 4.97 ]	<b>0.246</b>
<b>t = 20 min.</b>	2.78 [ 2.5 - 3.74 ]	3.13 [ 2.45 - 3.8 ]	<b>0.833</b>

U de Mann-Whitney

## 6.2 RESULTADOS VARIABLES CLÍNICAS DURANTE EL PERIODO DE INTERVENCIÓN.

### 6.2.1 DÍA 1

Los resultados obtenidos tras la comparación de las variables clínicas entre grupos en la primera evaluación antes del inicio de la intervención terapéutica a través del protocolo de tratamiento fueron los siguientes:

TABLA-7: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LA MUESTRA

VARIABLE	GRUPO CONTROL		GRUPO EXPERIMENTAL		TOTAL		
<b>DOLOR</b> (Escala EVA 10 puntos)	MEDIANA	[25 - 75]	MEDIANA	[25 - 75]	MEDIANA	[25 - 75]	p-valor
PRIMEROS PASOS DE LA MAÑANA	6	[3.5-7]	6.5	[3.5-9]	6	[3.5-8.5]	0.453
TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO	7	[2.5-7.5]	7	[5.25-8]	7	[4.5-8]	0.452
<b>GONIOMETRIA</b> (Gastrosóleo en grados °)	MEDIANA	[25 - 75]	MEDIANA	[25 - 75]	MEDIANA	[25 - 75]	p-valor
FLEXIÓN DORSAL PASIVA	92	[91-93]	90	[86-95]	92	[88-94]	0.709
FLEXIÓN DORSAL ACTIVA	100	[92-101]	98	[88-102]	98	[90-102]	0.873
<b>GONIOMETRIA</b> (Sóleo en grados °)	MEDIANA	[25 - 75]	MEDIANA	[25 - 75]	MEDIANA	[25 - 75]	p-valor
FLEXIÓN DORSAL PASIVA	100	[99-102]	99	[90-105]	100	[94.5-102]	0.489
FLEXIÓN DORSAL ACTIVA	102	[96-109]	99	[93-110]	100	[95-110]	0.790
<b>GROSOR FP</b> (En milímetros)	MEDIANA	[25 - 75]	MEDIANA	[25 - 75]	MEDIANA	[25 - 75]	p-valor
A 0,5 mm*	4.3	[4.1-5.0]	4.65	[4.1-6.2]	4.5	[4.15-5.6]	0.367

\*Distancia con respecto al tubérculo medial del calcáneo. U de Mann-Whitney

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de dolor en el pie diagnosticado de FP tanto a los primeros pasos de la mañana como la presencia de dolor a la bipedestación tras largos periodos de reposo entre grupos en la primera evaluación evaluados a través de la escala visual analógica (EVA).

La descripción de los resultados de la primera evaluación goniométrica entre grupos para la flexión dorsal gastro-sólea tanto pasiva como activa, nos muestran que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre grupos para los valores del pie afecto. Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en los valores goniométricos de flexión dorsal gastro-solea activa y pasiva en la primera evaluación entre grupos.

Los resultados de la comparación entre grupos de la evaluación ecográfica del grosor de la fascia plantar longitudinal medida en milímetros (mm) en el primer día de estudio no presentan diferencias estadísticamente significativas.

## 6.2.2 DÍA 5.

### 6.2.2.1 EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL DOLOR A DÍA 5.

#### 6.2.2.1.1 EVOLUCIÓN DEL DOLOR CON RESPECTO AL DÍA 1 (DÍA1-DÍA5) POR GRUPOS.

Al comparar la evolución del dolor obtenido a los primeros pasos de la mañana y el dolor tras largos periodos de reposo del 5º día de seguimiento frente a los valores del 1º día de evaluación no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para el grupo control. Sin embargo para la evolución del dolor entre el primer día y el quinto día tanto a los primeros pasos de la mañana como tras largos periodos de reposo sí que se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para el grupo experimental.

TABLA-8: EVOLUCIÓN DEL DOLOR ENTRE EL DÍA 1 Y EL DÍA 5. POR GRUPOS.

EVOLUCIÓN DEL DOLOR	GRUPO	N	MEDICIÓN	MEDIANA	[ 25 - 75 ]	p -valor
PRIMEROS PASOS DE LA MAÑANA	CONTROL	5	DÍA 1	6	[ 3.5 - 7 ]	0.317
			DÍA 5	5	[ 3.5 - 7 ]	
	EXPERIMENTAL	12	DÍA 1	6.5	[ 3.5 - 9 ]	0.002*
			DÍA 5	4	[ 1.2 - 8 ]	
TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO	CONTROL	5	DÍA 1	7	[ 2.5 - 7.5 ]	0.197
			DÍA 5	5	[ 1 - 7 ]	
	EXPERIMENTAL	12	DÍA 1	7	[ 5.2 - 8 ]	0.005*
			DÍA 5	6	[ 2.5 - 7 ]	

Test de Wilcoxon / Medido a través escala EVA de 10 puntos.

6.2.2.1.2 EVOLUCIÓN DEL DOLOR AL QUINTO DÍA  
(DÍA1-DÍA5) ENTRE GRUPOS.

TABLA-9: DISMINUCIÓN DEL DOLOR. ENTRE GRUPOS.

DISMINUCIÓN DEL DOLOR [1ºDÍA-5ºDÍA]	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
A LOS PRIMEROS PASOS DE LA MAÑANA	0.0 [ 0.0 - 0.5 ]	1.5 [ 1.0 - 3.0 ]	0.004*
TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO	1 [ -0.5 - 3.0 ]	1 [ 0.63 - 2.0 ]	0.745

Test de U de Mann-Whitney / Medido a través escala EVA de 10 puntos.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la disminución media de dolor obtenido a los primeros pasos de la mañana para el grupo control frente al grupo experimental, siendo la disminución de este último mucho mayor. Sin embargo no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar la disminución de dolor tras largos periodos de reposo entre ambos grupos.

### 6.2.2.2 EVOLUCIÓN GONIOMETRÍA A DÍA 5.

#### 6.2.2.2.1 EVOLUCIÓN GONIOMETRÍA CON RESPECTO AL DÍA 1 (DÍA30-DÍA1) POR GRUPOS.

Al evaluar los resultados goniométricos obtenidos al primer día frente al quinto día por grupos se obtuvieron los siguientes resultados.

No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para la evolución del rango goniométrico en ninguno de los grupos entre el primer día y el quinto día de estudio excepto en la flexión dorsal gastro-sólea activa donde se obtienen resultados estadísticamente significativos para el grupo experimental.

TABLA-10: EVOLUCIÓN GONIOMETRÍA ENTRE EL 1º Y EL 5º DÍA. GRUPO CONTROL.

CONTROL	N	DÍA 1	DÍA 5	p-valor
		MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA</b>	5	92 [ 91 - 93 ]	95 [ 94.5 - 96.5]	<b>0.066</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA</b>	5	100 [ 97.5 - 101 ]	98 [ 94.5 - 100 ]	<b>0.180</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA</b>	5	100 [ 99 - 102 ]	102 [ 100 - 106 ]	<b>0.157</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA</b>	5	102 [ 96 - 109 ]	102 [ 100 - 104.5 ]	<b>0.999</b>

Test de Wilcoxon / Medido en grados (°).



TABLA-11: EVOLUCIÓN GONIOMETRÍA ENTRE EL 1º Y EL 5º DÍA. GRUPO EXPERIMENTAL.

EXPERIMENTAL	N	DÍA 1	DÍA 5	p-valor
		MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA	12	90 [ 86.5 – 95.5 ]	94 [ 92 – 103 ]	0.008*
FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA	12	98 [ 88.5 – 102 ]	96 [ 92.5 – 104 ]	0.903
FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA	12	99 [ 90.5 – 105 ]	101 [ 96 – 108 ]	0.135
FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA	12	102 [ 97.75 – 109 ]	101 [ 96.5 – 109 ]	0.552

Test de Wilcoxon / Medido en grados (°).

#### 6.2.2.2.2. EVOLUCIÓN GONIOMETRÍA CON RESPECTO AL DÍA 1 (DÍA5-DÍA1) ENTRE GRUPOS.

Al evaluar si existen diferencias entre grupos para el incremento de goniometría en grados obtenido al 5º día de evaluación con respecto al primer día no se obtuvieron diferencias significativas entre grupos.

TABLA-12: EVOLUCIÓN GONIOMETRÍA ENTRE EL 1º Y EL 5º DÍA. ENTRE GRUPOS.

<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	4 [ 1.5 - 5 ]	4 [ 0.5 - 6 ]	<b>0.830</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	0.0 [ -4.0 - 4.5 ]	2 [ -2 - 4.75 ]	<b>0.710</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	0.0 [ 0.0 - 6.0 ]	4.5 [ -2 - 8 ]	<b>0.915</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	2 [ -8 - 6.5 ]	0.0 [ -1.75 - 3.5 ]	<b>0.958</b>

Test de U de Mann-Whitney / Medido en grados (°).

### 6.2.3. DÍA 30.

#### 6.2.3.1 EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL DOLOR AL FINAL DE LA INTERVENCIÓN, DÍA 30.

##### 6.2.3.1.1 DISMINUCIÓN DEL DOLOR CON RESPECTO AL 1º DÍA (DÍA1-DÍA30) POR GRUPOS.

Al evaluar los resultados obtenidos al comparar el dolor a los primeros pasos de la mañana y el dolor tras largos periodos de reposo en el último día de protocolo de tratamiento, día treinta, frente a los valores del 1º día en el grupo control no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo sí que se obtuvieron resultados estadísticamente significativos tanto para los primeros pasos de la mañana como tras largos periodos de reposo en el grupo experimental.

TABLA-13: DIFERENCIA DE DOLOR ENTRE EL DÍA 1 Y EL DÍA 30. POR GRUPOS.

DISMINUCIÓN DOLOR	GRUPO	N	MEDICIÓN	MEDIANA	[ 25 - 75 ]	p -valor
PRIMEROS PASOS DE LA MAÑANA	CONTROL	5	DÍA 1	6	[ 3.5 - 7 ]	0.066
			DÍA 30	2	[ 1.75 - 6 ]	
	EXPERIMENTAL	12	DÍA 1	6.5	[ 3.5 - 9 ]	0.002*
			DÍA 30	0.0	[ 0.0 - 6.25 ]	
TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO	CONTROL	5	DÍA 1	7	[ 2.5 - 7.5 ]	0.144
			DÍA 30	5	[ 1 - 6 ]	
	EXPERIMENTAL	12	DÍA 1	7	[ 5.2 - 8 ]	0.002*
			DÍA 30	0.0	[ 0.0 - 4.5 ]	

Test de Wilcoxon / Medido a través escala EVA de 10 puntos.

### 6.2.3.1.2 DISMINUCIÓN DEL DOLOR A DÍA 30 (DÍA1-DÍA30) ENTRE GRUPOS.

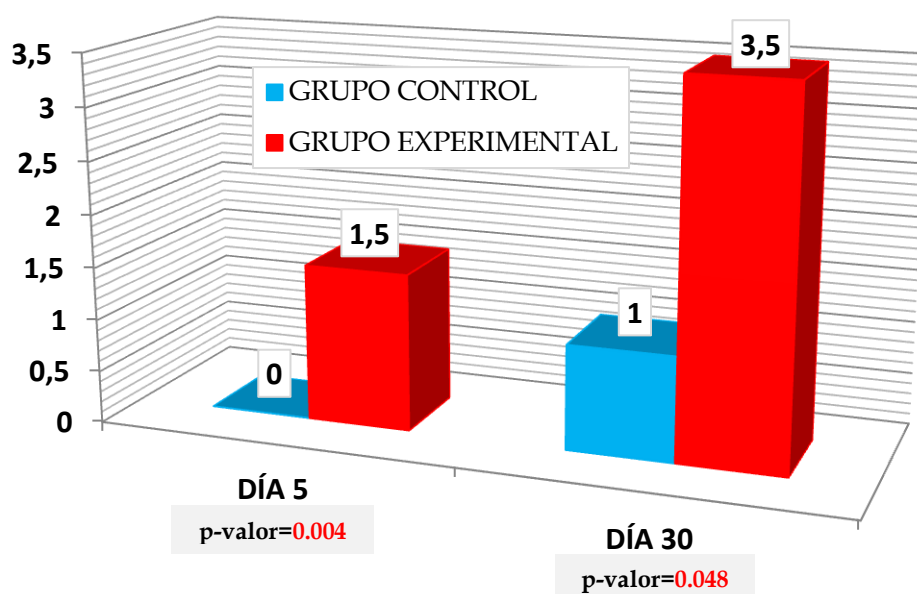
TABLA-14: DISMINUCIÓN DOLOR. ENTRE GRUPOS. [1º DÍA - DÍA 30].

DISMINUCIÓN DOLOR [DÍA 1 - DÍA 30]	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
A LOS PRIMEROS PASOS DE LA MAÑANA	1 [ 0.5 - 3.75 ]	3.5 [ 2.25 - 5 ]	0.048*
TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO	2 [ -0.5 - 3.5 ]	4 [ 2 - 6.75 ]	0.090

Test de U de Mann-Whitney / Medido a través escala EVA de 10 puntos.

Al comparar la disminución de dolor obtenida en cada uno de los grupos al final del periodo de intervención entre sí observamos que existen diferencias significativas favorables al grupo experimental, es decir que el grupo experimental ha disminuido de forma significativa el dolor a los primeros pasos de la mañana al compararlo con el grupo control. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre grupos al comparar al final del periodo de intervención la disminución de dolor tras largos periodos de reposo obtenida por cada uno de los grupos entre si.

### DISMINUCIÓN DEL DOLOR A LOS PRIMEROS PASOS DE LA MAÑANA ENTRE GRUPOS



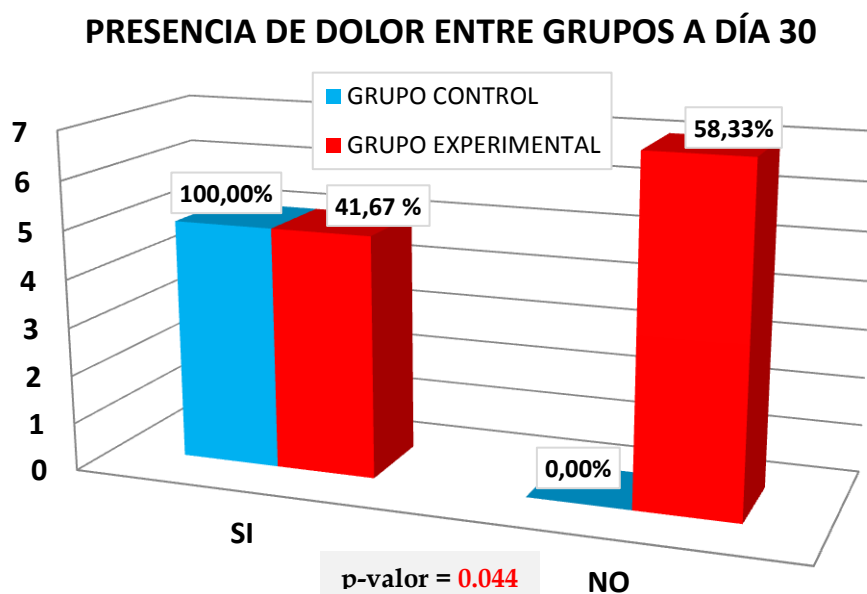
### 6.2.3.1.3 PRESENCIA DE DOLOR ENTRE GRUPOS A DÍA 30.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de dolor entre grupos. Es decir que un 58,33% (n=5) de los pacientes del grupo experimental no presentaban ni dolor a los primeros pasos de la mañana ni dolor tras largos periodos de reposo frente al 0% (n=0) del grupo control.

TABLA-15: PRESENCIA DE DOLOR ENTRE GRUPOS A DÍA 30.

DOLOR	grupo	SI	NO	Total	p-valor
PRESENCIA DOLOR ENTRE GRUPOS DÍA 30	CONTROL	5	0	5	0,044*
	EXPERIMENTAL	5	7	12	
	TOTAL	10	7	17	

\*Estadístico exacto de Fisher.



### 6.2.3.2 EVOLUCIÓN CLÍNICA GONIOMETRÍA A DÍA 30.

#### 6.2.3.2.1 EVOLUCIÓN GONIOMETRIA CON RESPECTO AL DÍA 1 (DÍA30-DÍA1) POR GRUPOS.

Al evaluar los resultados goniométricos obtenidos al primer día frente al último día de tratamiento (día 30) por grupos se obtuvieron los siguientes resultados.

TABLA-16: EVOLUCIÓN GONIOMETRÍA ENTRE EL DÍA 1 Y EL DÍA 30.  
GRUPO CONTROL.

CONTROL	N	DÍA 1	DÍA 30	p-valor
		MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA</b>	5	92 [ 91 - 93 ]	95 [ 92 - 106 ]	<b>0.680</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA</b>	5	100 [ 97.5 - 101 ]	97 [ 93.5 - 104 ]	<b>0.500</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA</b>	5	100 [ 99 - 102 ]	103 [ 98 - 105.5 ]	<b>0.713</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA</b>	5	102 [ 96 - 109 ]	103 [ 99 - 106 ]	<b>0.686</b>

Test de Wilcoxon / Medido en grados (°).

No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para la evolución del rango goniométrico para el grupo control en ninguna de sus mediciones.

TABLA-17: INCREMENTO GONIOMETRÍA ENTRE EL DÍA 1 Y EL DÍA 30.  
GRUPO EXPERIMENTAL.

EXPERIMENTAL	N	DÍA 1	DÍA 30	p-valor
		MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA</b>	12	90 [ 86.5 - 95.5 ]	102 [ 98.25 - 105 ]	<b>0.004*</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA</b>	12	98 [ 88.5 - 102 ]	101 [ 97.75 - 107.5 ]	<b>0.018*</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA</b>	12	99 [90.5 - 105 ]	104 [ 100 - 109.5 ]	<b>0.008*</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA</b>	12	102 [ 97.7 - 109 ]	104 [ 100 - 109 ]	<b>0.546</b>

Test de Wilcoxon / Medido en grados (°).

Con respecto a la evolución de la goniometría relacionada con el grupo experimental al final del periodo de tratamiento se obtuvo un incremento significativo para la flexión dorsal gastrosolea pasiva. También se obtuvo un incremento significativo de rango de flexión dorsal gastrosoleo activo y para el rango de flexión dorsal del soleo pasivo. Para la flexión dorsal del sóloleo activa no se obtuvieron diferencias significativas al comparar el rango previo y posterior a la intervención.

### 6.2.3.2.2. INCREMENTO GONIOMETRÍA A DÍA 30 ENTRE GRUPOS:

Al comparar el incremento de grados obtenidos para cada una de las evaluaciones goniométricas entre grupos al final del periodo de intervención no se observan diferencias significativas.

TABLA-18: INCREMENTO GONIOMETRÍA A DÍA 30. ENTRE GRUPOS.

<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	3 [ 1 - 13 ]	10 [ 7.25 - 11.75 ]	<b>0.265</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	3 [ -3 - 4.5 ]	4.5 [ 0.5 - 9.75 ]	<b>0.314</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	4 [ -3 - 5 ]	4 [ 0.5 - 8.75 ]	<b>0.424</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	-2 [ -7 - 8.5 ]	2 [ -1.5 - 7.5 ]	<b>0.397</b>

Test de U de Mann-Whitney / Medido en grados (°).



### 6.2.3.3. EVOLUCIÓN CLÍNICA GROSOR FASCIA PLANTAR A DÍA 30:

#### 6.2.3.3.1 DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR CON RESPECTO AL DÍA 1 POR GRUPOS.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el valor del grosor de la fascia plantar, obtenido ecográficamente a nivel milimétrico (mm), en el pie afecto del grupo control entre el valor del día 1 y el valor al final del protocolo de intervención (día 30).

También se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el valor del grosor de la fascia plantar del pie afecto obtenida al primer día y a día 30 para el grupo experimental.

TABLA-19: DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR POR GRUPOS.  
AL MES DE TRATAMIENTO.

DISMINUCIÓN GROSOR [DÍA1-DÍA30]	N	MEDICIÓN	MEDIANA	[ 25 - 75 ]	p -valor
CONTROL	5	DÍA 1	4.3	[ 4.15 - 5.0 ]	0,039*
		DÍA 30	4.0	[ 3.8 - 4.85 ]	
EXPERIMENTAL	12	DÍA 1	4.65	[ 4.12 - 6.22]	0,003*
		DÍA 30	4.2	[ 3.52 - 5.28]	

Test de Wilcoxon / Grosor de la porción longitudinal de la fascia plantar medida en milímetros (mm)

### 6.2.3.3.2 DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR CON RESPECTO AL DÍA 1 ENTRE GRUPOS.

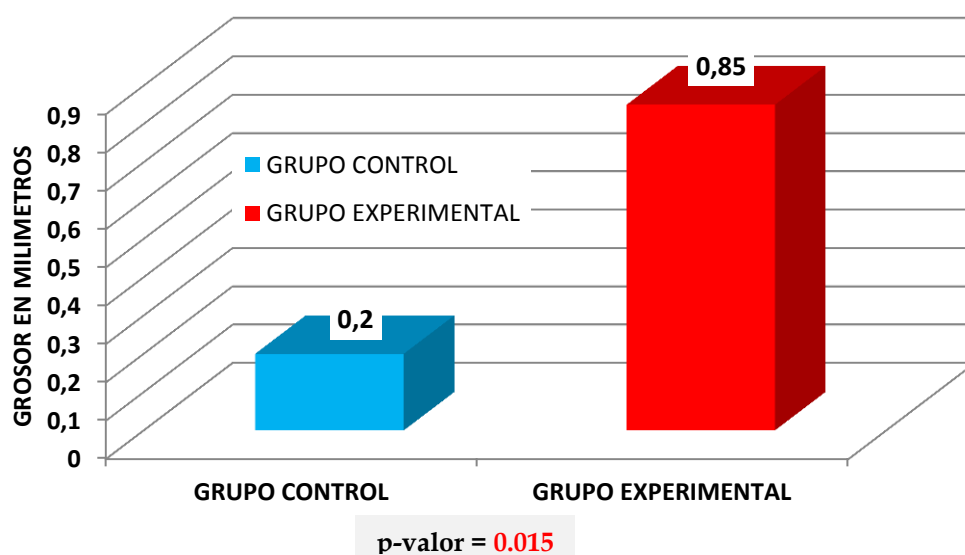
TABLA-20: DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR ENTRE GRUPOS. 1º DÍA-1º MES

DISMINUCIÓN GROSOR [DÍA1-DÍA30]	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
PIE AFECTO	0.2 [ 0.15 - 0.4 ]	0.85 [ 0.6 - 0.975 ]	<b>0,015*</b>

Test de U de Mann-Whitney / Grosor de la FP evaluada en milímetros (mm).

Al comparar la disminución entre grupos tras el periodo de intervención observamos una disminución significativa favorable al grupo experimental con una mediana de 0.85 mm de disminución de grosor de la fascia plantar longitudinal evaluada a medio centímetro del tubérculo anterior del calcáneo.

### DISMINUCIÓN GROSOR DE LA FASCIA PLANTAR TRAS EL PERIODO DE INTERVENCIÓN



#### 6.2.3.3.3 PRESENCIA DE SIGNOS CLÍNICOS DE FASCIOSIS PLANTAR A DÍA 30 ENTRE GRUPOS.

Se observa que un 33,33% de los participantes del grupo experimental no presentan dolor a los primeros pasos, dolor tras largos periodos de reposo y al estudio ecográfico de la fascia plantar presentaban un grosor de fascia a 0,5 cm de la inserción menor a 4 milímetros, es decir clínicamente están asintomáticos, mientras que ninguno de los sujetos del grupo control 0% cumplía estas características. Aun así no se observan diferencias significativas de presencia de signos clínicos de FP entre grupos.

TABLA-21: PRESENCIA DE SIGNOS CLÍNICOS DE FP ENTRE GRUPOS.

ENTRE GRUPOS	grupo	SI	NO	Total	p-valor
PRESENCIA SIGNOS CLÍNICOS	CONTROL	5	0	5	0,261*
	EXPERIMENTAL	8	4	12	
	TOTAL	13	4	17	

\*Test estadístico exacto de Fisher.

## 6.3 CORRELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS Y ANALÍTICAS SIGNIFICATIVAS

### 6.3.1 CORRELACIÓN VARIABLES DESCRIPTIVAS E INCREMENTO [VEGF]

Al analizar la existencia de correlaciones entre el incremento de [VEGF] y las características descriptivas más relevantes de la muestra por brazos de estudio no se obtuvo ningún tipo de relación clínica con la edad, IMC, tiempo de evolución, sexo, pie afecto, tipo de trabajo, estilo de vida y recurrencia.

TABLA-22: CORRELACIÓN DESCRIPTIVA Y [VEGF] A DÍA 1, 5 Y 30.

VARIABLES	GRUPO	n	INCREMENTO [VEGF] DÍA 1	INCREMENTO [VEGF] DÍA 5	INCREMENTO [VEGF] DÍA 30
			p-valor	p-valor	p-valor
EDAD**	EXPERIMENTAL	12	0.583	0.681	0.355
	CONTROL	5	0.133	0.637	0.334
IMC**	EXPERIMENTAL	12	0.660	0.845	0.357
	CONTROL	5	0.054	0.805	0.219
TIEMPO EVOLUCIÓN **	EXPERIMENTAL	12	0.637	0.386	0.905
	CONTROL	5	0.219	0.805	0.054
SEXO*	EXPERIMENTAL	12	0.262	0.631	0.423
	CONTROL	5	-	-	-
PIE AFECTO*	EXPERIMENTAL	12	0.935	0.685	0.626
	CONTROL	5	0.767	0.139	0.374
TIPO TRABAJO*	EXPERIMENTAL	12	0.449	0.187	0.211
	CONTROL	5	0.325	0.325	0.325
ESTILO VIDA*	EXPERIMENTAL	12	0.067	0.866	0.208
	CONTROL	5	0.236	0.554	0.236
RECUR- RENCIA*	EXPERIMENTAL	12	0.780	0.200	0.252
	CONTROL	5	0.206	0.349	0.206

\*Kruskal-Wallis, \*\* Spearman.

### 6.3.2 CORRELACIÓN VARIABLES DESCRIPTIVAS E INCREMENTO [NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>]

Al analizar la existencia de correlaciones entre el incremento de [NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>] y las características descriptivas más relevantes de la muestra por brazos de estudio no se obtuvo ningún tipo de relación clínica con la edad, IMC, tiempo de evolución, sexo, pie afecto, tipo de trabajo, estilo de vida y recurrencia.

TABLA-23: CORRELACIÓN DESCRIPTIVA Y [NO] A DÍA 1, 5 Y 30.

VARIABLES	GRUPO	n	INCREMENTO [NO <sub>2</sub> -NO <sub>3</sub> ] DÍA 1	INCREMENTO [NO <sub>2</sub> -NO <sub>3</sub> ] DÍA 5	INCREMENTO [NO <sub>2</sub> -NO <sub>3</sub> ] DÍA 30
			p-valor	p-valor	p-valor
<b>EDAD</b> **	EXPERIMENTAL	12	0.612	0.788	0.642
	CONTROL	5	0.966	0.334	0.089
<b>IMC**</b>	EXPERIMENTAL	12	0.332	0.289	0.580
	CONTROL	5	0.805	0.219	0.335
<b>TIEMPO EVOLUCIÓN</b> **	EXPERIMENTAL	12	0.931	0.256	0.546
	CONTROL	5	0.805	0.054	0.319
<b>SEXO*</b>	EXPERIMENTAL	12	0.314	0.767	0.394
	CONTROL	5	-	-	-
<b>PIE AFECTO*</b>	EXPERIMENTAL	12	0.237	0.593	0.504
	CONTROL	5	0.767	0.374	0.992
<b>TIPO TRABAJO*</b>	EXPERIMENTAL	12	0.183	0.469	0.676
	CONTROL	5	0.325	0.325	0.202
<b>ESTILO VIDA*</b>	EXPERIMENTAL	12	0.370	0.540	0.839
	CONTROL	5	0.554	0.236	0.083
<b>RECUR-RENCIA*</b>	EXPERIMENTAL	12	0.302	0.252	0.645
	CONTROL	5	0.349	0.206	0.165

\*Kruskal-Wallis, \*\*Spearman

### 6.3.3 CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ANALÍTICAS Y LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS TRAS EL PERIODO DE INTERVENCIÓN.

#### 6.3.3.1 CORRELACIÓN ENTRE EL INCREMENTO DE VEGF Y LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS.

Al evaluar las posibles correlaciones existentes entre las variables clínicas significativas al final del periodo de intervención (día 30) y el incremento obtenido de [VEGF] a día 1, 5 y 30 se observó una correlación significativa entre la disminución del grosor de la fascia plantar al final del periodo de intervención (día 30) y el incremento de [VEGF] obtenido a día 1 y a día 30 respectivamente. El resto de las variables no reportaron correlaciones significativas.

TABLA-24: CORRELACIÓN TRAS INTERVENCIÓN ENTRE [VEGF] Y LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS.

PARAMETROS		N	INCREMENTO [VEGF] DÍA 1	INCREMENTO [VEGF] DÍA 5	INCREMENTO [VEGF] DÍA 30
			(Correlación) p-valor	(Correlación) p-valor	(Correlación) p-valor
DISMINUCIÓN DOLOR A LOS PRIMEROS DE LAS MAÑANAS a día 30					
GRUPO	EXPERIMENTAL	12	(-0.24) <b>0.942</b>	(0.12) <b>0.971</b>	(-0.23) <b>0.944</b>
	CONTROL	5	(0.267) <b>0.664</b>	(-0.234) <b>0.705</b>	(0.292) <b>0.634</b>
DISMINUCIÓN DOLOR TRAS REPOSO a día 30					
GRUPO	EXPERIMENTAL	12	(0.90) <b>0.782</b>	(-0.034) <b>0.916</b>	(0.188) <b>0.558</b>
	CONTROL	5	(0.267) <b>0.664</b>	(-0.234) <b>0.705</b>	(0.292) <b>0.634</b>
DISMINUCION GROSOR LONGITUDINAL FASCIA PLANTAR a día 30					
GRUPO	EXPERIMENTAL	12	(-0.63) <b>0.028*</b>	(-0.38) <b>0.223</b>	(-0.62) <b>0.030*</b>
	CONTROL	5	(0.67) <b>0.217</b>	(0.81) <b>0.094</b>	(0.56) <b>0.322</b>

Correlación significativa a nivel 0,05 (bilateral)

### 6.3.3.2 CORRELACIÓN ENTRE EL INCREMENTO DE NO Y LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS TRAS LA INTERVENCIÓN.

Al evaluar las posibles correlaciones existentes entre las variables clínicas significativas al final del periodo de intervención (día 30) y el incremento obtenido de [NO] a día 1, 5 y 30 no se observó ninguna correlación significativa.

TABLA-25: CORRELACIÓN TRAS INTERVENCIÓN ENTRE [NO] Y LA EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS.

PARAMETROS		N	INCREMENTO [NO] DÍA 1	INCREMENTO [NO] DÍA 5	INCREMENTO [NO] DÍA 30
			(Correlación) p-valor	(Correlación) p-valor	(Correlación) p-valor
DISMINUCIÓN DOLOR A LOS PRIMEROS DE LAS MAÑANAS					
GRUPO	EXPERIMENTAL	12	(0.029) <b>0.929</b>	(-0.194) <b>0.545</b>	(-0.080) <b>0.806</b>
	CONTROL	5	(0.356) <b>0.557</b>	(0.088) <b>0.889</b>	(-0.214) <b>0.730</b>
DISMINUCIÓN DOLOR TRAS REPOSO					
GRUPO	EXPERIMENTAL	12	(-0.182) <b>0.570</b>	(-0.313) <b>0.321</b>	(-0.320) <b>0.311</b>
	CONTROL	5	(-0.784) <b>0.116</b>	(0.240) <b>0.698</b>	(0.306) <b>0.617</b>
DISMINUCION GROSOR LONGITUDINAL FASCIA PLANTAR					
GRUPO	EXPERIMENTAL	12	(0.086) <b>0.791</b>	(-0.320) <b>0.310</b>	(-0.091) <b>0.779</b>
	CONTROL	5	(0.352) <b>0.561</b>	(0.547) <b>0.340</b>	(-0.551) <b>0.336</b>

Correlación significativa a nivel 0,05 (bilateral).

## 6.4 EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS, DURANTE EL PERÍODO DE SEGUIMIENTO.

### 6.4.1 SEGUIMIENTO A 3 MESES.

#### 6.4.1.1 EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL DOLOR AL 3º MES DE SEGUIMIENTO.

##### 6.4.1.1.1. DISMINUCIÓN DEL DOLOR CON RESPECTO AL 1º DÍA (DÍA1-3ºMES) POR GRUPOS.

Al evaluar los resultados obtenidos al comparar el dolor obtenido a los primeros pasos de la mañana y el dolor tras largos periodos de reposo en la medición de seguimiento realizada al tercer mes frente a los valores del 1º día en el grupo control no se obtienen diferencias estadísticamente significativas tanto para la evolución de dolor a los primeros pasos como para el dolor tras largos periodos de reposo, pero se observa una disminución progresiva importante.

Para la evolución del dolor entre el primer día y al tercer mes del inicio del protocolo de tratamiento en el grupo experimental, tanto para el dolor a los primeros pasos de la mañana como para el dolor tras largos periodos de reposo se obtienen resultados estadísticamente significativos.

TABLA-26: DISMINUCIÓN AL 3º MES. POR GRUPOS.

EVOLUCIÓN DEL DOLOR	GRUPO	N	MEDICIÓN	MEDIANA	[ 25 - 75 ]	p -valor
PRIMEROS PASOS DE LA MAÑANA	CONTROL	5	DÍA 1	6	[ 3.5 - 7 ]	0.066
			3º MES	3	[ 2 - 4.5 ]	
	EXPERIMENTAL	12	DÍA 1	6.5	[ 3.5 - 9 ]	0.002*
			3º MES	1	[ 0.0 - 3.75 ]	
TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO	CONTROL	5	DÍA 1	7	[ 2.5 - 7.5 ]	0.059
			3º MES	3	[ 1.5 - 3.5 ]	
	EXPERIMENTAL	12	DÍA 1	7	[ 5.2 - 8 ]	0.002*
			3º MES	0.0	[ 0.0 - 2.75 ]	

Test de Wilcoxon / Medido a través escala EVA de 10 puntos.



#### 6.4.1.1.2 DISMINUCIÓN DEL DOLOR AL 3º MES (DÍA1-3ºMES) ENTRE GRUPOS.

TABLA-27: DISMINUCIÓN DOLOR ENTRE GRUPOS. 1º DÍA - 3º MES

DISMINUCIÓN DOLOR [DÍA 1 - 3º MES]	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
A LOS PRIMEROS PASOS DE LA MAÑANA	3 [ 0.5 - 3.5 ]	4.5 [ 2.25 - 6 ]	0.099
TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO	4 [ 1 - 4 ]	5.5 [ 2 - 6.75 ]	0.202

Test de U de Mann-Whitney / Medido a través escala EVA de 10 puntos.

Al comparar la evolución del dolor entre grupos al tercer mes de seguimiento, se observa que no existen diferencias significativas entre la disminución del dolor obtenida entre el primer día y al tercer mes de seguimiento tanto para los primeros pasos de la mañana como para el dolor tras largos periodos de reposo.

#### 6.4.1.1.3 PRESENCIA DE DOLOR ENTRE GRUPOS. TERCER MES.

Se observa una disminución del porcentaje de pacientes que presentan cualquier tipo de dolor, siendo el 50% de los pacientes del grupo experimental y el 0% de los pacientes del grupo control al seguimiento realizado a tres meses del inicio del estudio sin ser estadísticamente significativo.

TABLA-28: PRESENCIA DE DOLOR ENTRE GRUPOS AL 3º MES.

DOLOR	grupo	SI	NO	Total	p-valor
PRESENCIA DOLOR ENTRE GRUPOS 3º MES	CONTROL	5	0	5	0,102*
	EXPERIMENTAL	6	6	12	
	TOTAL	11	6	17	

\*Estadístico exacto de Fisher.

#### 6.4.1.2 EVOLUCIÓN CLÍNICA GONIOMETRÍCA AL 3º MES DE SEGUIMIENTO.

##### 6.4.1.2.1 INCREMENTO GONIOMETRIA CON RESPECTO AL DÍA 1 (3º MES-DÍA1) POR GRUPOS.

Al comparar los resultados goniométricos obtenidos al primer día frente al seguimiento realizado al tercer mes, se obtuvieron los siguientes resultados por grupos.

TABLA-29: INCREMENTO GONIOMETRÍA ENTRE EL 1º DÍA Y EL 3º MES.  
GRUPO CONTROL.

CONTROL	N	DÍA 1	3º MES	p-valor
		MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA</b>	5	92 [ 91 - 93 ]	98 [ 95.5 - 103 ]	<b>0.043*</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA</b>	5	100 [ 97.5 - 101 ]	101 [ 99 - 102.5 ]	<b>0.336</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA</b>	5	100 [ 99 - 102 ]	103 [ 101 - 107 ]	<b>0.176</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA</b>	5	102 [ 96 - 109 ]	104 [ 100.5 - 108 ]	<b>0.786</b>

Test de Wilcoxon / Medido en grados (°).

Para el grupo control, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al comparar la evolución del rango goniométrico entre el primer día de estudio y el seguimiento realizado al tercer mes excepto para la flexión dorsal del gastrosoleo realizada pasivamente que presentó diferencias estadísticamente significativas.

TABLA-30: INCREMENTO GONIOMETRÍA ENTRE EL 1º DÍA Y EL 3º MES.  
GRUPO EXPERIMENTAL.

EXPERIMENTAL	N	DÍA 1	3º MES	p-valor
		MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA</b>	12	90 [ 86.5 - 95.5 ]	98.5 [ 93 - 103.5 ]	<b>0.008*</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA</b>	12	98 [ 88.5 - 102 ]	99.5 [ 92.25 - 105.5 ]	<b>0.270</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA</b>	12	99 [90.5 - 105 ]	104.5 [ 98.25 - 108.75 ]	<b>0.066</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA</b>	12	102 [ 97.7 - 109 ]	104.5 [ 98.5 - 107.5 ]	<b>0.476</b>

Test de Wilcoxon / Medido en grados (°).

Para el grupo experimental se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al comparar los datos goniométricos obtenidos al primer día y al tercer mes de seguimiento para la flexión dorsal gastrosólea pasiva. Para el resto de mediciones no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre ambos periodos de tiempo para el grupo experimental.

#### 6.4.1.2.2 INCREMENTO GONIOMETRÍA CON RESPECTO AL DÍA 1 ENTRE GRUPOS.

Al comparar el incremento de la dorsiflexión del tobillo obtenida al tercer mes de seguimiento entre grupos no se obtuvo ninguna diferencia significativa.

TABLA-31: INCREMENTO GONIOMETRÍA AL 3º MES ENTRE GRUPOS.

<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	6 [ 3.5 - 11 ]	7.5 [ 1 - 14 ]	<b>0.792</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	2 [ -2 - 10 ]	3.5 [ 1.25 - 4 ]	<b>0.750</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	4 [ -3 - 5 ]	4 [ 0.5 - 8.75 ]	<b>0.424</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA</b>	<b>GRUPO CONTROL (n=5)</b>	<b>GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)</b>	<b>p-valor</b>
	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	<b>MEDIANA [ 25 - 75 ]</b>	
<b>INCREMENTO</b>	-1 [ -7 - 12 ]	-0.5 [ -3.5 - 6.5 ]	<b>0.916</b>

Test de U de Mann-Whitney / Medido en grados (°).

### 6.4.1.3 EVOLUCIÓN CLÍNICA GROSOR FASCIA PLANTAR AL 3º MES DE SEGUIMIENTO:

#### 6.4.1.3.1 DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR CON RESPECTO AL DÍA 1 POR GRUPOS.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el valor del grosor de la fascia plantar longitudinal en el pie afecto del grupo control medido a día 1 y el valor obtenido al tercer mes de seguimiento obtenido ecográficamente en valores milimétricos.

Sin embargo sí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el valor del grosor de la fascia plantar longitudinal del pie afecto del primer día de estudio frente al valor obtenido al tercer mes de seguimiento para el grupo experimental.

TABLA-32: DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR **POR GRUPOS.**  
AL TERCER MES DE SEGUIMIENTO.

<b>DISMINUCIÓN GROSOR [DÍA1-3º MES]</b>	<b>n</b>	<b>MEDICIÓN</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>[ 25 - 75 ]</b>	<b>p -valor</b>
<b>CONTROL</b>	5	DÍA 1	4.3	[ 4.15 - 5.0 ]	<b>0.066</b>
		3º MES	3.7	[3.25 - 4.4 ]	
<b>EXPERIMENTAL</b>	12	DÍA 1	4.65	[ 4.12 - 6.22]	<b>0.002*</b>
		3º MES	3.65	[ 3.25 - 5.1 ]	

Test de Wilcoxon / Grosor de la porción longitudinal de la fascia plantar medida en milímetros (mm)

#### 6.4.1.3.2 DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR CON RESPECTO AL DÍA 1 POR GRUPOS.

TABLA-33: DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR ENTRE GRUPOS. 1º DÍA-3ºMES

DISMINUCIÓN GROSOR [DÍA1-3º MES]	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
PIE AFECTO	0.9 [0.3 - 1.05 ]	1 [ 0.82 - 1.17 ]	0.202

Test de U de Mann-Whitney / Grosor de la FP evaluada en milímetros (mm).

Al comparar la disminución del grosor de la fascia plantar entre grupos para el tercer mes de seguimiento no se observaron diferencias significativas entre los valores del pie afecto.

#### 6.4.1.3.3 PRESENCIA DE SIGNOS CLÍNICOS DE FASCIOSIS PLANTAR AL TERCER MES ENTRE GRUPOS.

Se observa que un 33,33% de los integrantes del grupo experimental no presentan dolor a los primeros pasos, dolor a la palpación del tubérculo calcáneo, dolor tras largos periodos de reposo y un grosor de fascia a 0,5 cm de la inserción mayor a 4 milímetros, frente a un 0% del grupo control sin ser significativo entre grupos.

TABLA-34: PRESENCIA DE SIGNOS CLÍNICOS DE FP ENTRE GRUPOS.

ENTRE GRUPOS	grupo	SI	NO	Total	p-valor
PRESENCIA SIGNOS CLÍNICOS	CONTROL	5	0	5	0,261*
	EXPERIMENTAL	8	4	12	
	TOTAL	13	4	17	

\*Test estadístico exacto de Fisher.

## 6.4.2 SEGUIMIENTO A 6 MESES.

### 6.4.2.1. EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL DOLOR AL 6º MES DE SEGUIMIENTO.

#### 6.4.2.1.1. DISMINUCIÓN DEL DOLOR CON RESPECTO AL 1º DÍA (DÍA1-6ºMES) POR GRUPOS.

Al evaluar los resultados obtenidos al comparar el dolor obtenido a los primeros pasos de la mañana y el dolor tras largos periodos de reposo al sexto mes de seguimiento frente a los valores del 1º día en el grupo control no se obtiene una disminución estadísticamente significativa para el dolor a los primeros pasos ni para la disminución del dolor tras largos periodos de reposo pero aunque se observa una marcada disminución sin llegar a ser estadísticamente significativo.

TABLA-35: DISMINUCIÓN DEL DOLOR ENTRE EL DÍA 1 Y EL 6º MES. POR GRUPOS.

EVOLUCIÓN DEL DOLOR	GRUPO	N	MEDICIÓN	MEDIANA	[ 25 - 75 ]	p -valor
PRIMEROS PASOS DE LA MAÑANA	CONTROL	5	DÍA 1	6	[ 3.5 - 7 ]	0.066
			6º MES	1	[ 0.0 - 4.5 ]	
	EXPERIMENTAL	12	DÍA 1	6.5	[ 3.5 - 9 ]	0.002*
			6º MES	0.0	[ 0.0 - 3.37 ]	
TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO	CONTROL	5	DÍA 1	7	[ 2.5 - 7.5 ]	0.068
			6º MES	1	[ 0.0 - 5 ]	
	EXPERIMENTAL	12	DÍA 1	7	[ 5.2 - 8 ]	0.002*
			6º MES	0.0	[ 0.0 - 3.25 ]	

Test de Wilcoxon / Medido a través escala EVA de 10 puntos.

Para la evolución del dolor entre el primer día y al sexto mes de seguimiento del grupo experimental, tanto para el dolor a los primeros pasos de la mañana como para el dolor tras largos periodos de reposo se obtienen resultados estadísticamente significativos reflejado en una disminución en la escala de dolor EVA.

#### 6.4.2.1.2. DISMINUCIÓN DEL DOLOR AL 6º MES (DÍA1-6ºMES) ENTRE GRUPOS.

TABLA-36: DISMINUCIÓN DOLOR ENTRE GRUPOS. 1º DÍA - 6º MES

DISMINUCIÓN DOLOR [DÍA 1 - 6º MES]	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
A LOS PRIMEROS PASOS DE LA MAÑANA	4 [1.5 - 5 ]	4.5 [ 3 - 6.75 ]	0.456
TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO	4 [ 0.5 - 5.5 ]	5.5 [ 2 - 7 ]	0.184

Test de U de Mann-Whitney / Medido a través escala EVA de 10 puntos.

Al sexto mes de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la disminución del dolor a los primeros pasos de la mañana y la disminución del dolor tras largos periodos de reposo entre grupos.

#### 6.4.2.1.3. PRESENCIA DE DOLOR ENTRE GRUPOS AL SEXTO MES.

Se observa una disminución del porcentaje de pacientes que presentan cualquier tipo de dolor por grupos, siendo el 58,33% de los pacientes del grupo experimental y el 40% de los pacientes del grupo control al seguimiento realizado a los seis meses del inicio del estudio sin que existan diferencias significativas entre grupos.

TABLA-37: PRESENCIA DE DOLOR ENTRE GRUPOS AL 6º MES.

DOLOR	grupo	SI	NO	Total	p-valor
PRESENCIA DOLOR ENTRE GRUPOS 6º MES	CONTROL	3	2	5	0,620*
	EXPERIMENTAL	5	7	12	
	TOTAL	8	9	17	

\*Estadístico exacto de Fisher.



#### 6.4.2.2. EVOLUCIÓN CLÍNICA GONIOMÉTRICA AL 6º MES DE SEGUIMIENTO.

##### 6.4.2.2.1 INCREMENTO GONIOMETRIA CON RESPECTO AL DÍA 1 (6º MES-DÍA1) POR GRUPOS.

Al comparar los resultados goniométricos obtenidos al primer día frente al seguimiento realizado al sexto mes, se obtuvieron los siguientes resultados por grupos.

Para el grupo control, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al comparar la evolución del rango goniométrico para la flexión dorsal gastrosolea pasiva. Para el resto de mediciones no hubo variaciones estadísticamente significativas entre los valores recogidos al primer día de estudio y al sexto y final mes de seguimiento.

TABLA-38: INCREMENTO GONIOMETRÍA ENTRE EL 6º MES Y EL 1º DÍA.  
GRUPO CONTROL.

CONTROL	N	DÍA 1	6º MES	p-valor
		MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA	5	92 [ 91 - 93 ]	100 [ 94.5 - 102.5 ]	0.042*
FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA	5	100 [ 97.5 - 101 ]	102 [ 97.5 - 107 ]	0.138
FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA	5	100 [ 99 - 102 ]	108 [ 103.5 - 110 ]	0.080
FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA	5	102 [ 96 - 109 ]	108 [ 101 - 110.5 ]	0.273

Test de Wilcoxon / Medido en grados (°).

Para el grupo experimental se obtuvieron los siguientes resultados estadísticamente significativos al comparar los datos goniométricos obtenidos al primer día y al sexto mes de seguimiento. Para la flexión dorsal gastrosolea pasiva y para la flexión dorsal solea pasiva. Para el resto de mediciones no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre ambos periodos de tiempo.

TABLA-39: INCREMENTO GONIOMETRÍA ENTRE EL 6º MES Y EL DÍA 1.  
GRUPO EXPERIMENTAL.

EXPERIMENTAL	N	DÍA 1	6º MES	p-valor
		MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA</b>	12	90 [ 86.5 - 95.5 ]	98 [ 95 - 103.5 ]	<b>0.005*</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA</b>	12	98 [ 88.5 - 102 ]	100.5 [ 95.75 - 105.75 ]	<b>0.154</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA</b>	12	99 [ 90.5 - 105 ]	101 [ 99.25 - 108.5 ]	<b>0.046*</b>
<b>FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA</b>	12	102 [ 97.7 - 109 ]	102.5 [ 98.25 - 108.75 ]	<b>0.265</b>

Test de Wilcoxon / Medido en grados (°).

#### 6.4.2.2.2 INCREMENTO GONIOMETRÍA CON RESPECTO AL DÍA 1 ENTRE GRUPOS.

Al evaluar si existían diferencias significativas entre el incremento de rango goniométrico para la diferentes mediciones entre grupos para el sexto mes de seguimiento no se obtuvieron diferencias significativas entre grupos.

TABLA-40: INCREMENTO GONIOMETRÍA AL 6ºMES. ENTRE GRUPOS.

FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA PASIVA	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
INCREMENTO	6 [ 3.5 - 10.5 ]	8 [ 1.25 - 11.5 ]	0.712
FLEXIÓN DORSAL GASTROSOLEA ACTIVA	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
INCREMENTO	8 [ -2.5 - 11 ]	2.5 [ -1.5 - 7 ]	0.493
FLEXIÓN DORSAL SOLEO PASIVA	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
INCREMENTO	8 [ 1.5 - 11 ]	2.5 [ -0.75 - 9.25 ]	0.367
FLEXIÓN DORSAL SOLEO ACTIVA	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
INCREMENTO	1 [ -2.5 - 11.5 ]	1 [ -1.75 - 5.75 ]	0.651

Test de U de Mann-Whitney / Medido en grados (°).

### 6.4.2.3 EVOLUCIÓN CLÍNICA GROSOR FASCIA PLANTAR AL 6º MES DE SEGUIMIENTO:

#### 6.4.2.3.1 DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR CON RESPECTO AL DÍA 1 POR GRUPOS.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grosor medio de la fascia plantar del grupo control del primer día de estudio frente al valor del grosor al sexto mes de seguimiento, obtenido ecográficamente en valores milimétricos.

También se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el valor del grosor de la fascia plantar del grupo experimental del primer día de estudio frente al valor obtenido al sexto mes de seguimiento.

TABLA-41: DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR POR GRUPOS.  
AL SEXTO MES DE SEGUIMIENTO.

DISMINUCIÓN GROSOR [DÍA1-6ºMES]	n	MEDICIÓN	MEDIANA	[ 25 - 75 ]	p -valor
CONTROL	5	DÍA 1	4.3	[ 4.15 - 5.0 ]	0.043*
		6º MES	3.7	[ 3.2 - 4.15 ]	
EXPERIMENTAL	12	DÍA 1	4.65	[ 4.12 - 6.22]	0.003*
		6º MES	3.6	[3.17 - 4.5 ]	

Test de Wilcoxon / Grosor de la porción longitudinal de la fascia plantar medida en milímetros (mm)

#### 6.4.2.3.2 DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR CON RESPECTO AL DÍA 1 ENTRE GRUPOS.

TABLA-42: DISMINUCIÓN GROSOR FASCIA PLANTAR ENTRE GRUPOS. 1º DÍA-6ºMES

DISMINUCIÓN GROSOR [DÍA1-6ºMES]	GRUPO CONTROL (n=5)	GRUPO EXPERIMENTAL (n=12)	p-valor
	MEDIANA [ 25 - 75 ]	MEDIANA [ 25 - 75 ]	
PIE AFECTO	0.8 [0.35 - 1.35 ]	1.1 [ 0.85 - 1.3 ]	0.398

Test de U de Mann-Whitney / Grosor de la FP evaluada en milímetros (mm).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la disminución del grosor de la fascia plantar longitudinalmente entre ambos grupos al sexto mes de seguimiento.

#### 6.4.2.3.3 PRESENCIA DE SIGNOS CLÍNICOS DE FASCIOSIS PLANTAR AL SEXTO MES ENTRE GRUPOS.

Se observa que un 41,67% de los integrantes del grupo experimental no presentan dolor a los primeros pasos, dolor a la palpación del tubérculo calcáneo, dolor tras largos periodos de reposo y un grosor de fascia a 0,5 cm de la inserción mayor a 4 milímetros, frente a un 20% del grupo control sin existir diferencias entre grupos.

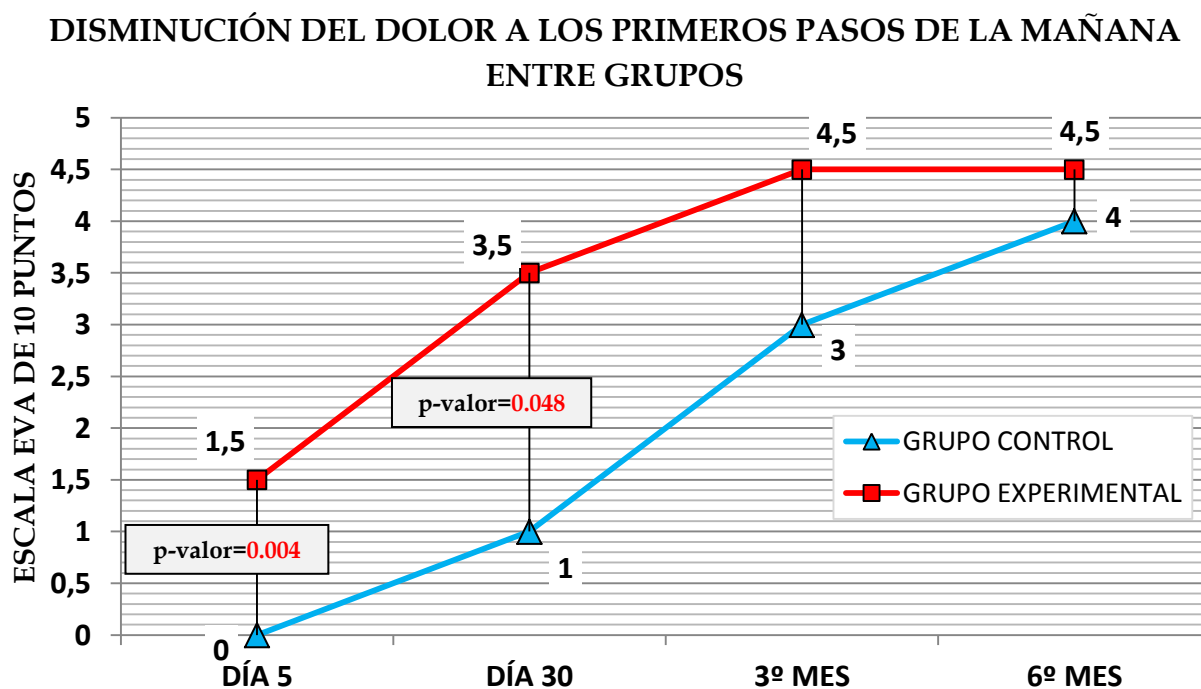
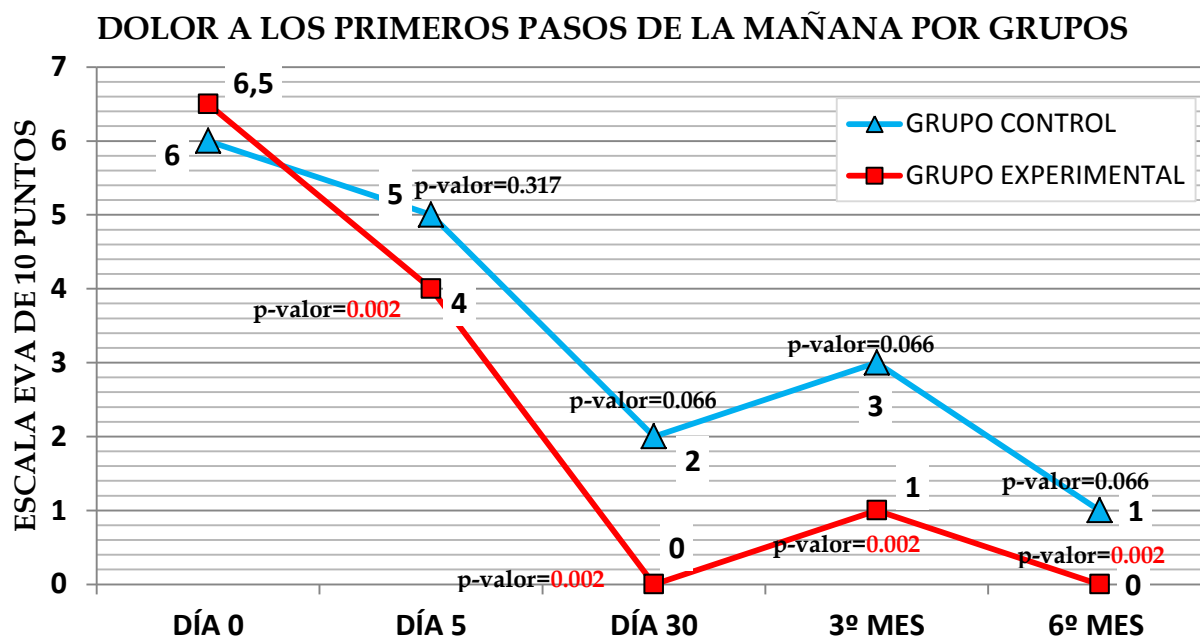
TABLA-43: PRESENCIA DE SIGNOS CLÍNICOS DE FP ENTRE GRUPOS.

ENTRE GRUPOS	grupo	SI	NO	Total	p-valor
PRESENCIA SIGNOS CLÍNICOS	CONTROL	4	1	5	0.600*
	EXPERIMENTAL	7	5	12	
	TOTAL	11	6	17	

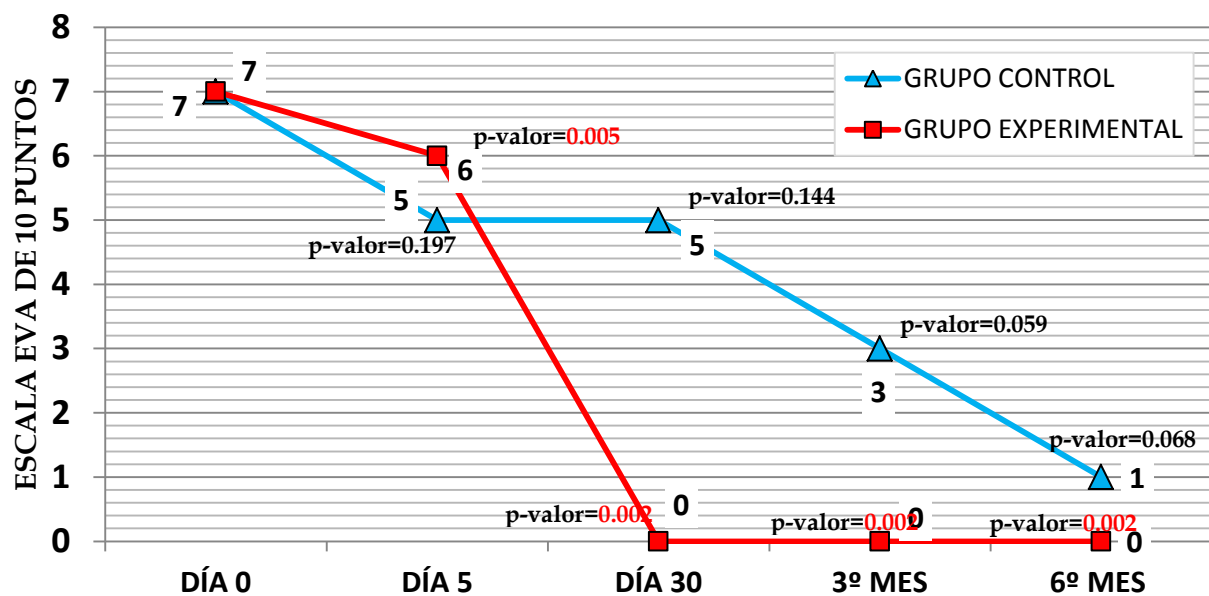
\*Test estadístico exacto de Fisher.

## 6.5 GRÁFICAS DE EVOLUCIÓN

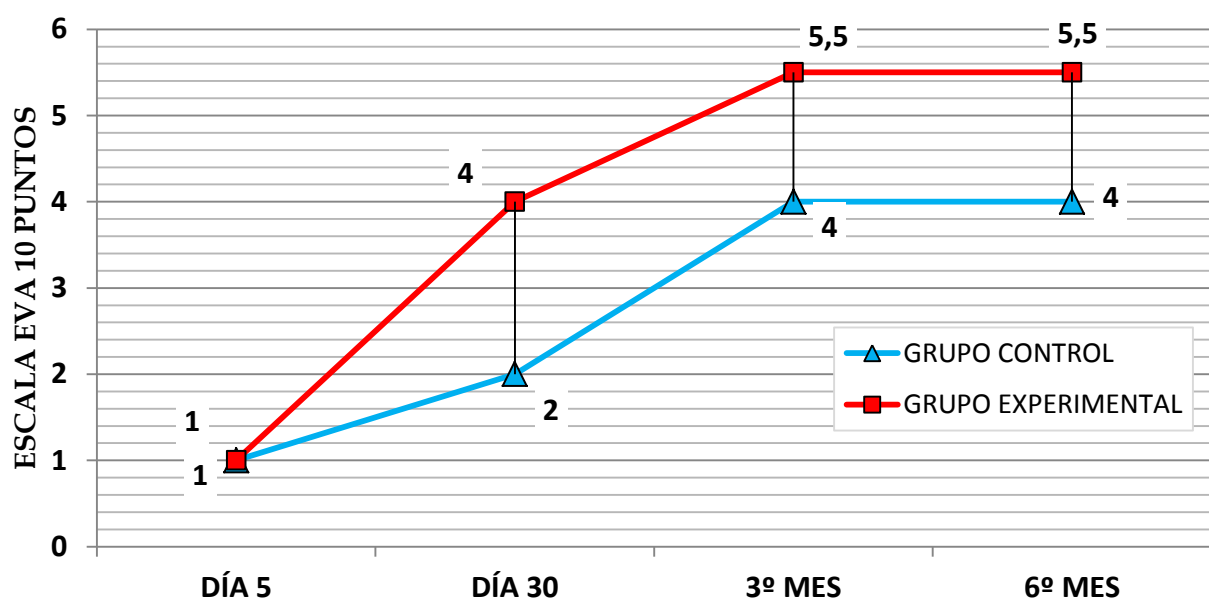
A continuación se mostrarán las gráficas de evolución de las variables clínicas que han sufrido cambios significativos a lo largo del periodo de intervención y de seguimiento por grupos y entre grupos. Los valores de p-valor por grupos en las distintas evaluaciones son al comparar el valor del día específico de evaluación con el primer día. Los valores de p-valor entre grupos son la comparación de la disminución obtenida para cada día de evaluación específica entre grupos.



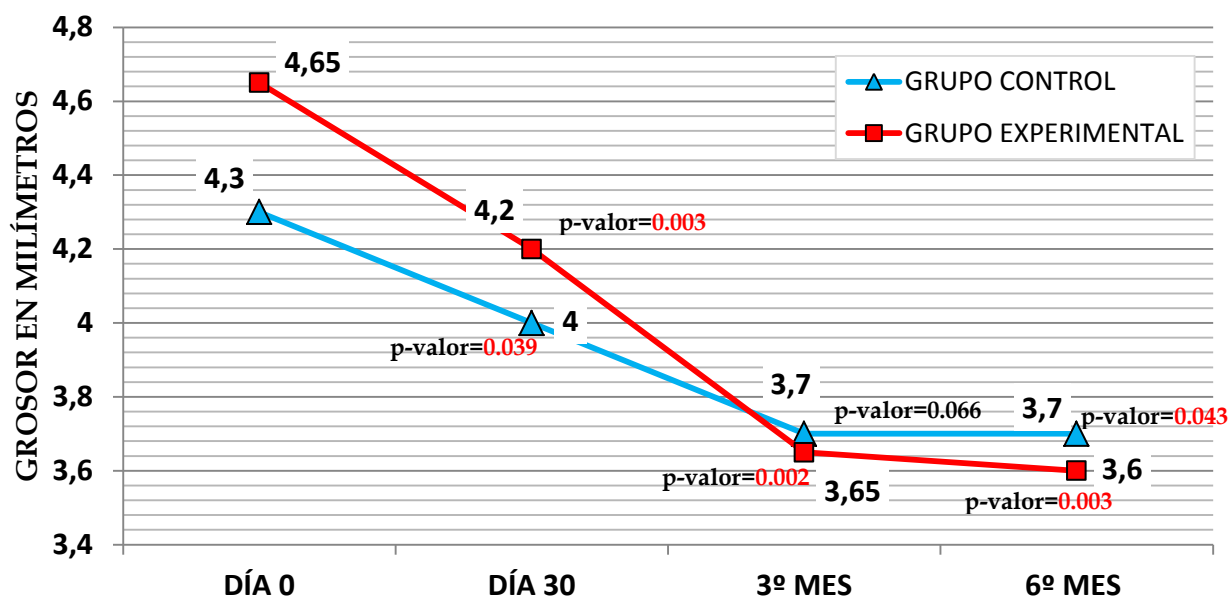
## DOLOR TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO POR GRUPOS



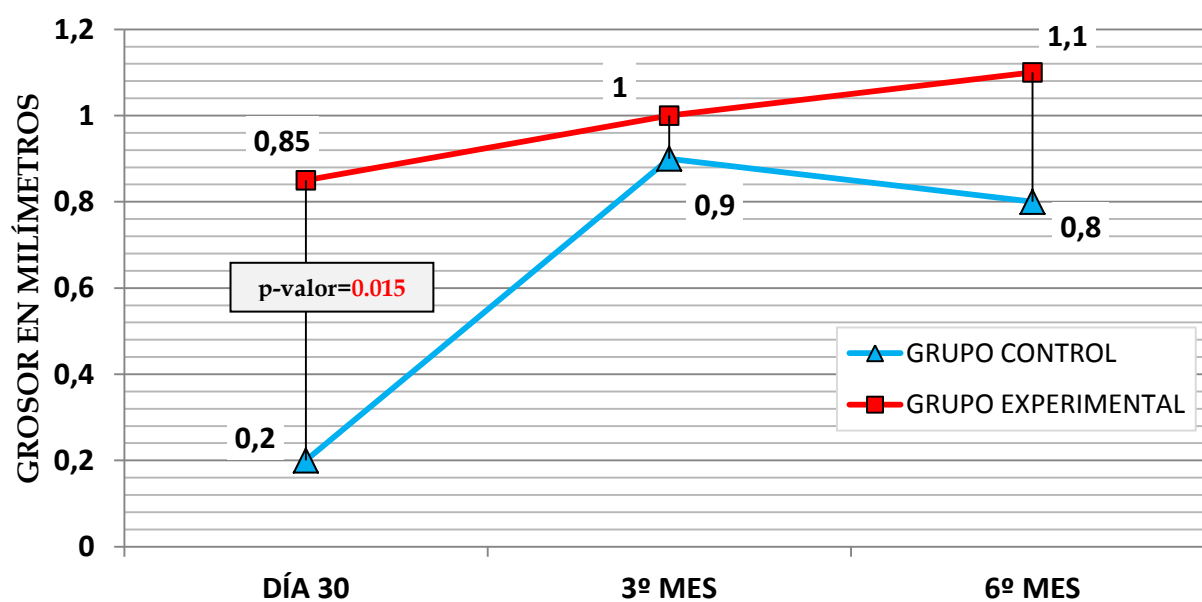
## DISMINUCIÓN DOLOR TRAS LARGOS PERIODOS DE REPOSO ENTRE GRUPOS



## GROSOR DE LA FASCIA PLANTAR LONGITUDINAL POR GRUPOS



## DISMINUCIÓN DEL GROSOR DE LA FASCIA PLANTAR LONGITUDINAL ENTRE GRUPOS







## ***7. DISCUSIÓN***

La FP es el resultado final de una patología multifactorial asociada a una gran variedad de factores de riesgo y de pronóstico incierto que lleva siendo investigada, tratada y estudiada desde hace más de un siglo sin que a día de hoy exista una definición clara de su etiopatogenia y de un protocolo de actuación terapéutica de referencia. Se considera un problema a tener en cuenta ya se trata de una patología muy prevalente en las patologías de tobillo y pie que a día de hoy no presenta un tratamiento estándar definido ni protocolizado, provocando que los sujetos la sufren corran el riesgo de cronificar dificultando aún más su resolución.

Desde el abordaje multidisciplinar los estudios más relevantes hasta día de hoy dirigen las medidas de tratamiento a resolver la sintomatología clínica más característica como es el dolor y la inflamación a corto plazo lo que ha producido que se generen más de 28 abordajes conservadores y 8 quirúrgicos a finales del siglo XX, sin que la mayoría de ellos se interesen en averiguar el mecanismo de lesión y en las causas que podrían originar esta clínica y mucho menos en aplicar un tratamiento que la resuelva. El descubrimiento de nuevos signos clínicos a finales del siglo XX como el engrosamiento de la fascia plantar abre nuevas vías de tratamiento con el objetivo de abordar clínicamente la causa de la lesión y no la sintomatología clínica mediante la normalización del grosor de la fascia plantar degenerada o a través del reequilibrio biomecánico alterado en el complejo articular aquileo-calcáneo-fascia plantar.

La electroestimulación por otro lado es una herramienta muy extendida en la rehabilitación y en el tratamiento de alteraciones musculoesqueléticas sobretodo dirigida hacia la resolución de los síntomas a veces enfocando su utilización hacia un cuadro algico como concepto. Pero por el contrario está dando sus primeros pasos como herramienta terapéutica dirigida hacia el concepto de regeneración tisular. Los pocos estudios existentes dirigen sus esfuerzos en el uso y la estimulación de la respuesta propia del ser humano, la capacidad de regeneración tisular y de curación, a partir de estímulos endógenos asociados a sistemas bioeléctricos. Nuestro objetivo es investigar si sumando al efecto ya conocido analgésico de la EE sumamos un efecto de estímulo dirigido a la regeneración tisular podemos tener un aumento de la mejoría o incluso la resolución de la patología.

Por lo tanto la combinación de ambas terapias puede dar lugar a avances traducidos en una mayor compresión y una nueva vía de tratamiento de la FP, y por otro lado aprender qué posibilidades clínicas nos puede aportar la aplicación de sistemas bioeléctricos en patologías musculoesqueléticas dirigidas a resolver la causa del problema a través de las capacidades de regeneración tisular y de curación propias del cuerpo humano.

En la presente tesis se han aplicado técnicas de laboratorio con el objetivo de evaluar a nivel analítico y molecular si existe un aumento de las concentraciones de VEGF y NO como consecuencia de la estimulación tisular del cuerpo humano a través del dispositivo biomédico PhyBack PBK-2C y su influencia en la clínica de la FP medidas a través de pruebas objetivas como la ecografía. Combinando los campos de la investigación y la práctica clínica en una de las patologías musculoesqueléticas más relevantes del siglo XXI.

Según nuestro conocimiento esta investigación es el primer ensayo clínico en evaluar los efectos de la EE, a través de un dispositivo biomédico, en promover una respuesta pre-angiogénica a través del incremento de VEGF y NO en sujetos con FP como parte de un protocolo de actuación clínica. La ausencia de publicaciones de estudios previos del abordaje de la fasciosis plantar mediante PhyBack-2C nos dificultarán la discusión de los resultados y el aprendizaje de los errores de los mismos, pero a su vez arrojarán nuevas conclusiones y hallazgos que pueden impulsar a futuras investigaciones.

Nuestro estudio no se limita a demostrar que existe un aumento de VEGF tras la aplicación de un estímulo eléctrico como ya lo confirman estudios previos de la literatura (191, 195, 216) sino que estudia cómo puede influir esta respuesta en promover y acelerar el proceso de regeneración de tejidos en pacientes con FP a través de la mejoría de sus características clínica tras el proceso de intervención y durante la fase de seguimiento.

### *Descripción de la muestra*

El ensayo clínico fue llevado a cabo en una muestra de 20 pacientes con diagnóstico clínico de FP que refleja la realidad clínica de esta patología (TABLA-1), ya que las características descriptivas y clínicas de la muestra de estudio cumplen con la mayoría de los factores de riesgo sugeridos (26, 30, 235). Una edad con una mediana de 47 [40-52.5] años situada alrededor de la quinta década de la vida como comenta Mc Poil et al entre otros (9, 17, 30), un IMC de 27.88 [24.9-30.45] que refleja a una muestra con sobrepeso. Riddle et al entre otros autores de referencia situaron un IMC en valores superiores a 25 (kg/m<sup>2</sup>) como un factor de riesgo con una fuerte asociación para sufrir de FP (25, 30, 236, 237).

El 52,95% (n=9) de los sujetos realizaban trabajos en bipedestación prolongada y con un 47% (n=8) de perfil sedentario, un 41,18% (n=7) de perfil activo y un 11,76% (n=2) de perfil deportista, donde la evidencia sugiere que la bipedestación prolongada puede estar asociada (10, 17, 30, 237). Además de presentar clínicamente una limitación de la dorsiflexión de tobillo con rodilla en extensión y con rodilla en flexión tanto de manera pasiva como activa sugerido por Dyck D et al como un factor de riesgo (229) (TABLA-2).

En resumen no hay diferencias a destacar al compararlo con la evidencia científica de actualidad probablemente debido a al reclutamiento de los pacientes en un centro altamente especializado en patologías de miembro inferior con profesionales cualificados con gran experiencia clínica lo que garantiza un diagnóstico eficaz y preciso de cada sujeto de estudio. Quizás cabe destacar que ninguno de los pacientes que había recibido tratamiento previo n=13 (76,47%) había obtenido mejoría clínica.

La muestra de 20 pacientes fue aleatorizada en dos brazos de tratamiento; El grupo experimental formado por 12 pacientes y el grupo control formado por 8 pacientes, aunque 3 pacientes de este grupo no finalizaron el estudio [Anexo 9]. Al comparar ambos brazos de estudio no se observaron diferencias significativas reseñables tanto para las variables descriptivas (TABLA-2) como para las variables clínicas basales de dolor, goniometría y grosor de la fascia plantar (TABLA-7)

### *Método estadístico*

Aunque los resultados cumplen para ambos grupos con las condiciones de presunción de normalidad a través de los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para las variables analíticas (objetivo principal), se han preferido usar pruebas estadísticas no paramétricas para no ofrecer dudas al comparar los hallazgos clínicos y analíticos por grupos y entre grupos y para utilizar métodos estadísticos más acordes con el tamaño muestral que puedan reflejar fielmente los hallazgos clínicos más relevantes.

Es probable que pueda ser una limitación para la evaluación de los valores analíticos ya que al usar tests no paramétricos se puede perder información debido a que los tests de determinación analítica cuantitativa presentan una gran potencia y fiabilidad como lo demuestran sus resultados de coeficiente de variación situados en un 3,1% para la determinación de VEGF y en un 2,3% para el [NO]. Además de presentar una correlación de la curva de  $R=0,998$  para la determinación de VEGF y de  $R=0,996$  para la determinación de [NO]. Resultados muy sensibles y de gran precisión debido a que se determinaron 204 muestras sanguíneas para el VEGF y 306 para el [NO].

## **FASE DE INTERVENCIÓN: OBJETIVOS PRINCIPALES.**

Dadas las observaciones previas los dos objetivos principales planteados en el estudio fueron evaluar el efecto clínico del dispositivo Phyback (PBK-2C) en pacientes diagnosticados de fasciosis plantar a través de la determinación analítica de la liberación de VEGF y [NO] circulante, y el efecto sobre las variables clínicas más relevantes.

La selección y cronología de los valores analíticos de VEGF y [NO] que se han cuantificado a lo largo del estudio se basan a datos de estudios previos realizados con el dispositivo biomédico PhyBack PBK-2C y al protocolo estándar del PhyBack PBK-2C para patologías musculo-esqueléticas (216, 230). La determinación a día 1 se basa por ser el primer día de aplicación del protocolo, al 5º día por acabar la primera fase del protocolo estándar del PhyBack y al día 30 por ser el final del protocolo de actuación del dispositivo PBK-2C coincidiendo con el final de la intervención.

### ***Determinación analítica de la liberación y el efecto del VEGF producido por la acción del estímulo eléctrico (PhyBack PBK-2C)***

Al evaluar las concentraciones de VEGF previas a la aplicación del estímulo (PhyBack PBK-2C), es decir a  $t=0$  minutos no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguno de los tres días de evaluación (día 1, 5 y 30) sugiriendo que no existían diferencias entre grupos en ninguna de las tres mediciones repetidas antes de la aplicación del estímulo (PhyBack PBK-2C) (TABLA-4).

Sin embargo al comparar las concentraciones de VEGF tras la aplicación de la estimulación (PhyBack PBK-2C) entre grupos ( $t=20\text{min}$ ) se obtuvieron diferencias significativas para el día 1, sin que se obtuvieran diferencias significativas a día 5 y a día 30 (TABLA-4). Este resultado aunque muy relevante se tiene que reflexionar y manejar con prudencia ya que a nuestro juicio arroja una serie de hallazgos de gran interés.

Lo primero recordar que se trata de una evaluación analítica repetida en tres marcos temporales diferentes con lo que lo razonable hubiese sido obtener el mismo resultado en las tres mediciones debido a las características tanto de la variable medida [VEGF] como del método de análisis, un análisis cuantitativo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA KIT, R&D System, Inc, Minnesota, USA) de gran precisión analítica (149, 231, 238). Además se evitó el uso de muestras de suero para el análisis de VEGF in vivo ya que presentan un cierto riesgo de error en la medición (239, 240) lo cual descartaría cualquier error en la determinación de la concentración del VEGF.

Al razonar las posibles causas de estas diferencias lo primero destacar que ha habido un incremento de VEGF al comparar entre grupos (TABLA-4) en la primera medición que además coincide con la primera aplicación del PhyBack PBK-2C en el protocolo de intervención. Este resultado confirma estudios previos como los llevados a cabo por Zhao et al (191, 206) a principios del siglo XXI bajo un marco de investigación pre-clínica demostraron por primera vez que la EE influye directamente en los comportamientos celulares fundamentales para la angiogénesis, estimulando la producción de VEGF directamente por vía de células endoteliales secundados por diversos autores como Amaral, Li y Bai et al (195, 207, 208).

Para explicar el por qué no existe una diferencia significativa entre grupos para el día 5 y 30 tenemos que tener en cuenta que el principal mecanismo de acción de la terapia PhyBack es estimular y acelerar los mecanismos propios de cuerpo humano, activando las respuestas adecuadas en tejidos específicos, reaccionando el cuerpo a través de la liberación de VEGF. Si las primeras activaciones hacen que el cuerpo obtenga un reacción inicial cabe esperar que futuros estímulos no tengan el mismo efecto debido a que el cuerpo ya ha estado reaccionando durante un determinado tiempo, en este caso 5 días de aplicación de terapia PhyBack para la evaluación del 5 día y 14 sesiones para la evaluación a día 30. De ahí que el incremento de VEGF para el grupo experimental fuera más elevado a día 1 que a día 5 y 30 (TABLA-3).



Esta teoría a día de hoy no puede ser confirmada ya que no existen estudios que hayan evaluado el dispositivo PhyBack en diferentes fases del protocolo como el nuestro, aunque sí que podemos justificar la mejoría clínica de nuestros sujetos al 5º día ya que presentaban diferencias significativas con respecto a la reducción del dolor a los primeros pasos de la mañana con una disminución de 1.5 puntos [1- 3], ( $p\text{-valor}=0.004$ ) al comparar con el grupo control (TABLA-9). Que indirectamente significaría que el estímulo ha comenzado a provocar una respuesta del tejido, es este caso en forma de disminución de dolor.

Otra posibilidad de los hallazgos no significativos entre grupos a día 5 y 30 puede estar detrás de que el incremento de VEGF tras la aplicación del estímulo no fuera homogéneo, como refleja la alta variabilidad obtenida en los rangos intercuartílicos en cada una de las determinaciones tras la aplicación del estímulo ( $t=20\text{min}$ ) del grupo experimental al comparar con el grupo control (TABLA-4). Esto se puede interpretar como que sí que se obtuvo un incremento de VEGF tras el estímulo pero no por igual en todos los sujetos ya que los test estadísticos evalúan la media o mediana del incremento pero no la variabilidad de la muestra. Estos hallazgos son de sumo interés ya que sugieren que hay que realizar estudios más específicos para determinar sobre qué perfil de sujetos y bajo qué condiciones el efecto del estímulo es más eficaz en la liberación de VEGF con el objetivo de aportar una mayor eficiencia clínica en el uso de la estimulación eléctrica para la regeneración tisular obteniendo así resultados más efectivos.

Los resultados apuntan a que aquellos sujetos que aumentaron los niveles de VEGF lo hicieron en los 3 días de determinación ya que si nos centramos en el grupo experimental se obtuvieron diferencias significativas entre los valores de antes del estímulo ( $t=0\text{min}$ ) y tras el estímulo ( $t=20\text{min.}$ ) para los tres días de evaluación sin que se obtuvieran diferencias significativas para el grupo control (TABLA-3).

Por último también puede haber influido en la evaluación del incremento de VEGF el protocolo de actuación establecido. Ferroni et al realizaron un estudio piloto con una única aplicación del dispositivo PBK-2C a nueve pacientes con úlceras distróficas de origen vascular y analizaron los efectos del PBK-2C obteniendo un aumento del VEGF. La aplicación del estímulo fue solo de 10 minutos aunque definen que el tiempo de actuación protocolizado del dispositivo PhyBack PBK-2C es de 20 minutos, obteniendo un incremento en curva ascendente de VEGF con un pico máximo a los 10 minutos que progresa en una curva descendente hasta los 20 minutos donde vuelve a niveles basales, sugiriendo que el incremento está limitado en el tiempo (216). Así que si nos basamos en estos resultados es posible que hayamos obtenido valores de VEGF en curva descendente afectando así a la homogeneidad del incremento, ya que es nuestro estudio se midió a los 20 minutos para respetar el protocolo de actuación establecido por el fabricante y para poder evaluar el efecto del estímulo a través del protocolo establecido para el PhyBack PBK-2C sobre las variables clínicas más relevantes de la FP.

Con respecto a la metodología solo podemos comparar nuestro estudio con el estudio piloto llevado a cabo por Ferroni et al. Ambas muestras de estudio son diferentes, pero ambos estudios evalúan el estímulo sobre un tejido lesionado, el protocolo de actuación también es diferente ya que Ferroni et al realizan una única aplicación frente a nuestro protocolo estandarizado de un mes. Las características del estímulo aplicado también difieren ya que Ferroni et al aplicaron un estímulo de 10 minutos que probablemente por las características de la fase fuera el programa de microcirculación indicado para el aumento de VEGF cuyo incremento en Hz está situado entre 1-40Hz (230). Shen et al en 2009 (194) fueron un paso más allá con respecto a las características del tipo de corriente y demostraron que para que se produzca un aumento estable de VEGF la frecuencia de la EE juega un papel decisivo, y debe situarse entre 10 y 40 Hz, siendo la frecuencia más óptima de 40Hz, coincidiendo con la frecuencia de la fase de microcirculación del programa de aplicación del PhyBack PBK-2C para patología de tobillo y pie usada tanto en el estudio de Ferroni et al como en el nuestro.

Sin embargo independientemente de estas diferencias, tanto en el estudio piloto de Ferroni como en este se aprecia un aumento significativo del VEGF durante la aplicación del PKB-2C tanto entre grupos en el primer día de evaluación como en el grupo experimental, a lo largo de los tres días de evaluación, pudiendo hipotetizar que las células endoteliales pueden ser activadas bajo la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C, siendo la fuente de producción de VEGF, debido a que Ferroni et al no obtuvieron activación ni de leucocitos ni de plaquetas y si de células endoteliales (216). Resultados comparables con los obtenidos por ensayos clínicos previos llevados a cabo por Ferrara, Lamalice y Beamer entre el 2004 y 2010, que demostraron que incrementos de VEGF obtenidos in vivo e in vitro inducen y promueven el crecimiento de VEGF derivado de venas, arterias y sistema linfático con una fuerte respuesta Angiogénica (171, 176, 177, 241, 242).

También cabe destacar que ninguno de los dos estudios obtuvo efectos adversos ni respuestas pro-inflamatorias. Esto sugiere que el estímulo de EE a través de impulsos (PhyBack PBK-2C) tiene la eficacia equivalente a cualquier otro dispositivo que promueva la liberación local de VEGF pero sin respuestas inflamatorias asociadas o cualquier otro efecto adverso, respuestas pro-inflamatorias frecuentemente evidenciadas en la técnicas más relevantes de liberación de VEGF a nivel local (243-247), que además tienen las desventajas de ser invasivas, costosas y presentan riesgo de producir efectos secundarios (184).

Al evaluar las posibles correlaciones entre el incremento de VEGF y las características descriptivas de la muestra como la edad, IMC, tiempo evolución, sexo, pie afecto, tipo de trabajo, estilo de vida y recurrencia no se observó ninguna relación significativa (TABLA-22).

*Determinación de la liberación y el efecto del NO producido por la acción del estímulo eléctrico (PhyBack PBK-2C).*

Como en la determinación de VEGF, también se trata de una evaluación analítica repetida en tres marcos temporales diferentes. Para su determinación se usó el Cayman's Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit (Cayman's Chemical, USA). Siguiendo las instrucciones del fabricante. Este kit proporciona un método preciso y conveniente para la medición total de nitritos y nitratos en sistemas biológicos (232), en esta tesis se evaluaron 306 muestras sanguíneas (muestras por triplicado) obtenidas de 17 pacientes.

Al evaluar las concentraciones de [NO] previas a la aplicación del estímulo (PhyBack PBK-2C), es decir a  $t=0$  minutos no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguno de los tres días de evaluación (día 1, 5 y 30) sugiriendo que no existían diferencias entre grupos en ninguna de las tres mediciones repetidas antes de la aplicación del estímulo (PhyBack PBK-2C) (TABLA-6).

Al evaluar los resultados de la determinación analítica de la concentración de nitritos y nitratos [NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>] como medida indirecta para la determinación analítica del óxido nítrico [NO] obtenida tras la aplicación ( $t=20$ min) del dispositivo PhyBack PBK-2C en los tres días de mediciones (día 1, día 5 y día 30) entre grupos no se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las mediciones (TABLA-6).

Al interpretar estos resultados tenemos que recordar que estudios previos obtienen un incremento de VEGF de una manera directa o inducida por la producción de NO (180, 191, 216, 248-250). Entre estos estudios el estudio más parecido a nuestro ensayo clínico, el de Ferroni et al llevado a cabo en 2005 como hemos visto previamente (216) obtiene un incremento significativo de NO solo tras 24 horas de la aplicación del estímulo (PhyBack PBK-2C) sin aportar ninguna otra medición aunque realiza determinaciones analíticas cada minuto durante 10 minutos. Se trata de un resultado difícil de interpretar ya que no se obtiene un incremento de NO durante la aplicación del estímulo y teniendo en cuenta el corto periodo de vida el óxido nítrico en sangre hace difícil enjuiciar sus resultados.

Estudios de laboratorio previos como el de Reiser demuestran que la aplicación de un estímulo eléctrico de baja intensidad, continuo durante 3 semanas en conejos produce un incremento de NO inmediatamente después del protocolo de intervención (250) con lo que si el estímulo (PhyBack PBK-2C) estuviera el tiempo suficiente debería de producirse un incremento de NO inmediatamente después de la intervención y no a las 24 horas.

Al evaluar las diferencias por grupos entre los valores previos ( $t=0\text{min.}$ ) y posteriores ( $t=20\text{min}$ ) al estímulo solo se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la evaluación realizada al día 5 en el grupo experimental (TABLA-5). Pero al contrario de lo esperado se obtuvo una disminución significativa en los valores de NO, resultado que está en contraposición con los hallazgos más relevantes comentados previamente lo que nos lleva a la conclusión de que no existe un incremento concluyente de NO a lo largo de las tres mediciones de estudio durante la aplicación del estímulo y por lo tanto no existe evidencia que sugiera que el incremento de VEGF sea inducido por NO mediante nuestro protocolo de actuación y de evaluación de variables analíticas.

Al evaluar las posibles correlaciones existentes entre los valores de NO tras la aplicación del PhyBack PBK-2C y características basales de la muestra de estudio no se obtuvieron diferencias significativas (TABLA-23). Tampoco se obtuvieron correlaciones entre los valores de NO y las variables clínicas más relevantes tras el periodo de intervención (TABLA-25).

## FASE DE INTERVENCIÓN: OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios de la presente tesis pasan por evaluar la eficacia de nuestro protocolo de actuación aplicado en el grupo experimental comparándolo con el grupo control durante el periodo de intervención, de 30 días de duración, como a los 3 y 6 meses de seguimiento y en el caso de que existieran evaluar que posibles correlaciones con los hallazgos clínicos relevantes y las determinaciones analíticas.

Para ello se eligieron las variables clínicas de mayor relevancia en la literatura tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la FP que son el dolor a los primeros pasos de la mañana, dolor tras largos periodos de reposo, el estado muscular del complejo gastrosoleo encargado de la dorsiflexión de tobillo y el grosor de la fascia plantar (9, 10, 30, 87, 224, 237, 251).

Como protocolo de tratamiento estándar de la CUP, se aplicó a ambos grupos el siguiente procedimiento [**Anexo 8**] una tabla de estiramientos de la cadena posterior con el objetivo de flexibilizar la musculatura implicada en la dorsiflexión de tobillo ya que los estiramientos son un tratamiento frecuentemente utilizado ya sea por si mismos o en combinación con otras terapias. No existe un consenso o protocolo sobre la óptima frecuencia y duración de los ejercicios aunque sí que está demostrada la relación del aumento de la flexión dorsal secundaria a los estiramientos del complejo gastro-soleo (252). En la guía práctica clínica de 2001 del colegio americano de pie y tobillo aconsejan ejercicios de estiramiento del tríceps sural desde las fases iniciales con el objetivo de reducir el dolor, disminuir el estrés tisular sobre los tejidos blandos afectos, restaurar la flexibilidad tisular y la fuerza muscular (253). Bower y Castro en 2007 van más allá del tratamiento dirigido a la fascia plantar y proponen la normalización del tono muscular de la contractura del complejo gastrosoleo como resolución (69) lo que respalda la aplicación de terapia manual en el complejo gastrosóleo como segunda medida de intervención aplicada.

Cleland et al en 2009 evalúa la eficacia de la terapia manual combinada con ejercicios frente a la electroterapia combinada con ejercicios obteniendo en ambos grupos una mejoría clínica con el tiempo, sin embargo el grupo de terapia manual obtuvo una mayor mejoría clínica significativa tanto a las 4 semanas como a los 6 meses, con lo que lo convierte en uno de los primeros estudios que mantienen los resultados a largo plazo (254).

Por último se realizó una plantilla personalizada a cada paciente. Uden et al en 2011 realizaron una revisión acerca de la efectividad de las plantillas para el tratamiento de la FP obteniendo que son efectivas para disminuir el dolor a corto plazo además de aumentar la funcionalidad del pie como beneficio secundario (123). Otros estudios previos demuestran evidencia suficiente para proponer a corto plazo el uso de plantillas como tratamiento (110, 255).

#### *Evolución del dolor a través de la escala EVA de 10 puntos.*

Al comparar entre grupos la evolución de las variables clínicas tras el periodo de intervención (día 30) observamos que para el dolor a los primeros pasos de la mañana existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos (TABLA-14) con una disminución media de 3.5 puntos [2.25–5],  $p=0,048$ , de dolor a través de la escala EVA de 10 puntos favorable al grupo experimental. Sin embargo no se obtuvieron diferencias significativas entre grupos para el dolor tras largos periodos de reposo.

Al analizar estos resultados observamos que existen diferencias significativas con respecto a la disminución del dolor a los primeros pasos de la mañana entre grupos, siendo más efectivo la reducción del dolor para el grupo experimental y aunque no se obtienen resultados significativos entre grupos para el dolor tras largos periodos de reposo se observa una asociación muy fuerte favorable al grupo experimental.

Es interesante apuntar que solo el grupo experimental obtuvo diferencias significativas entre el valor del primer día y el valor del último día de intervención (TABLA-13) además de que observan diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de cualquier tipo de dolor entre grupos. Es decir que un 58,33% (n=5) de los pacientes del grupo experimental no presentaban ningún tipo de dolor (dolor=0 en escala EVA de 10 puntos), frente al 0% (n=0) del grupo control,  $p=0.044$ .

Este resultado es muy significativo ya que confirma que la aplicación del estímulo eléctrico (PhyBack PBK-2C) no solo es más efectivo a la hora de reducir el dolor a los primeros pasos de la mañana tras el periodo de intervención sino que además es capaz de eliminar cualquier tipo de dolor en un 58.33% (n=5) de los sujetos intervenidos tras el periodo de intervención al comparar con el grupo control. Resultados no existentes en estudios previos ya que aunque afirman de la existencia de una disminución del grado de dolor no reportan la eliminación del mismo en primer lugar por falta de ensayos clínicos aleatorizados y en segundo lugar por falta de tratamientos protocolizados de larga duración (10, 26, 30, 123).

No podemos comparar los resultados obtenidos con procedimientos o estudios similares ya que no existen, los resultados obtenidos durante el periodo de intervención con respecto al dolor reportan mejores resultados a corto plazo que los resultados revisados en la literatura a día de hoy. Como podemos observar cuando comparamos con otras estrategias terapéuticas de relevancia como el uso del vendaje funcional que ofrece beneficios a corto plazo, del primero al décimo día, de disminución del dolor como de aumento de la funcionalidad tanto para el vendaje calcáneo como para el vendaje de low dye tape (104, 256, 257), con un grado de evidencia C (30).

Otras medidas como los AINES, el tratamiento más frecuente aplicado en atención primaria apenas tiene evidencia científica (11). Los resultados sugieren que solo se obtiene una mejoría clínica del dolor durante el primer mes de tratamiento, igual que nuestros resultados, aunque sin mejoría a largo plazo (258).



La infiltración altamente recomendada como tratamiento del dolor a corto plazo, durante el primer mes, tampoco obtienen grandes diferencias con respecto a dolor tras la aplicación de la infiltración comparado con no infiltrar, además las infiltraciones se están asociando cada vez más a complicaciones a largo plazo (26), como el elevado riesgo de producir roturas y la atrofia de la almohadilla plantar (32).

Greve et al en 2009 obtuvieron a través de ondas de choque en 26 pies diagnosticados de FP una mejoría clínica del dolor mantenida durante tres meses (259). Acevedo y Beskin obtuvieron un resultado de un 86% de probabilidades de producir una rotura tras una infiltración en la FP (260) y tampoco existe consenso ni en el tipo ni en la cantidad de infiltración (261). Por el contrario el tratamiento vía iontoforesis mediante dexametasona 0,4% o ácido acético 5% presenta un grado de evidencia B para disminuir el dolor y aumentar la función a corto periodo, de dos a cuatro semanas (30).

Cotchett et al en su reciente estudio de 2011 definieron la punción seca como un novedoso y alternativo tratamiento para el manejo de la FP mediante la estimulación de los puntos gatillos miofasciales a través de una aguja fina (262). A día de hoy solo existen dos estudios que evalúen su efectividad, obteniendo mejorías clínicas significativas del 67.9% y del 46% respectivamente con respecto a la reducción del dolor mediante escala EVA (263, 264). La disminución del dolor de nuestro estudio es igual de eficaz que los obtenidos en estudios previos de infiltración de factores de crecimiento a través de la concentración autóloga plaquetaria como el estudio de Aksahin donde el dolor medio a la tres semanas de tratamiento era de  $5.6 \pm 1.64$  puntos (265) con un valor inicial de  $7.33 \pm 0.62$  puntos.

En resumen tras el periodo de intervención el grupo experimental de nuestro estudio es capaz de disminuir el dolor como mínimo con la misma efectividad que el resto de intervenciones frecuentemente utilizadas sin ningún tipo de riesgo o de efecto secundario, la diferencia más relevante con el resto de actuaciones terapéuticas quizás sea el objetivo del tratamiento, mientras la gran mayoría dirigen su objetivo al control de la sintomatología dolorosa nuestro objetivo terapéutico va dirigido a la regeneración tisular y a la activación de las respuestas propias de organismo con el propósito de obtener la resolución completa de la patología.

### *Evolución de la movilidad dorsiflexora del tobillo a través de la goniometría*

Al evaluar la mejoría de la flexibilidad de la cadena posterior del tercio distal del miembro inferior encargado de la dorsiflexión del tobillo y pie a través de las mediciones goniométricas del gemelo y sóleo conjuntamente y del sóleo aisladamente de una manera pasiva y activa entre grupos al final del periodo de intervención no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (TABLA-18) para ninguna de las mediciones. Lo que indica que la aplicación del estímulo (PhyBack PBK-2C) no beneficia a la flexibilización de la musculatura de la cadena posterior tras el periodo de intervención. Resultado que aunque a priori pueda parecer negativo beneficia a los resultados ya obtenidos ya que descarta que las mejorías clínicas obtenidas tras el periodo de intervención puedan estar relacionadas con un aumento de la flexibilidad muscular significativa entre grupos y por tanto tengan más posibilidades de estar asociadas a otros procesos como la regeneración tisular propia del organismo.

En el último consenso de la guía práctica clínica de la FP se concluyó que los estiramientos sirven para mejorar a corto plazo, entre dos y cuatro meses, el dolor y la flexibilidad muscular con un grado de evidencia B (30).

Al evaluar los resultados por grupos se observaron diferencias significativas solo para el grupo experimental entre el valor inicial (día1) y el valor final (día30) del periodo de intervención para la flexión dorsal tobillo con rodilla en extensión (flexibilidad gastrosóleo) tanto pasiva como activa y a la flexión dorsal con rodilla en flexión de manera pasiva (sóleo) (TABLA-22), sin que se observaran diferencias significativas para el grupo control.

Resultados comparables a los obtenidos por estudios previos donde Di Giovanni et al entre el año 2003 y 2006 obtuvieron mejoría a largo plazo al comparar el estiramiento de la fascia plantar frente al Aquileo, pero a corto plazo se obtuvo una mejoría significativa del estiramiento de la fascia plantar con respecto al Aquileo (108, 266).

### *Evolución del engrosamiento de la fascia plantar*

Al comparar la evolución del grosor de la fascia plantar longitudinal medida ecográficamente entre grupos al final del periodo de intervención observamos que existen diferencias significativas favorable al grupo experimental con una disminución del grosor de 0,85mm [0.6–0.975],  $p=0,015$  (TABLA-20). Este resultado es de gran relevancia ya que indica que la aplicación de estímulo (PhyBack PBK-2C) durante el protocolo de actuación de un mes es eficaz en reducir el grosor de la fascia plantar en más de 0.6mm al comparar con el grupo control. Resultado más relevante si tenemos en cuenta que al evaluar la evolución del grosor de la fascia plantar por grupos ambos grupos obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al valor inicial del grosor de la fascia plantar (TABLA-19).

La disminución del grupo experimental fue de 0.85 mm [0.6 – 0.975] (TABLA-20), y teniendo en cuenta que variaciones del grosor de la muestra mayores a 0.6mm se pueden considerar cambios reales del grosor de la fascia plantar y no errores de medición a través del LOA (Limites de acuerdo) (223) se puede concluir que la aplicación del estímulo EE a través del dispositivo PhyBack PBK-2C es capaz de reducir significativamente el grosor de la fascia plantar.

No podemos comparar los resultados con estudios similares ya que no existen. Si comparamos con los estudios más relevantes, la gran mayoría de ellos sólo se encarga de comparar que existen diferencias en el grosor de la fascia plantar entre sujetos sanos y sujetos diagnosticados de FP (56, 267) y los que evalúan el grosor post intervención suele ser tras una intervención invasiva, como el estudio de Mc Millan et al en 2011 (251) donde obtuvieron una disminución del grosor de la fascia plantar de -0.35 mm al comparar con el grupo control a las 4 semanas tras una infiltración de corticoesteroides. Yucel et al también a través de infiltración de la fascia plantar en 11 pacientes obtuvo una mejoría clínica del grosor de la fascia plantar a corto plazo con resultados similares a los obtenidos en nuestra tesis (261).

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos con técnica de infiltración de concentración autóloga plaquetaria nos encontramos con la dificultad de comparar metodologías debido a la escasez de estudios clínicos prospectivos. Ragab et al en 2012 evaluaron ecográficamente la evolución del grosor de la fascia plantar tras la infiltración de factores de crecimiento en pacientes diagnosticados de FP con una disminución del grosor de 0.8mm de media a las 6 semanas de evolución (268), que al comparar con los resultados obtenidos con nuestro grupo experimental son prácticamente idénticos ya que se obtuvo una disminución del grosor de la fascia plantar de 0.85mm (TABLA-20). Estos resultados demuestran que la aplicación del protocolo de actuación del grupo experimental es igual de eficaz que el tratamiento de la FP a través de técnicas invasivas más costosas, y con riesgo de presentar efectos secundarios.

Cabe pensar que esta diferencia de grosor tan importante obtenida entre grupos en nuestro estudio pueda ser debida a la activación de las respuestas propias del ser humano que promueven la regeneración del tejido degenerado, en este caso de la fascia plantar fibrótica, avascular y engrosada en su inserción (49), sin inflamación. Para confirmar dicha teoría se evaluó la relación entre el incremento de VEGF y la disminución del grosor de la fascia plantar tras el periodo de intervención obteniéndose una correlación entre el incremento de VEGF para el grupo experimental y la disminución del grosor de la fascia plantar del mismo grupo (TABLA-24).

Al estudiar estos resultados más específicamente nos encontramos que al evaluar el incremento de VEGF a día 1, 5 y 30 por grupos se observa un incremento significativo en los tres días para el grupo experimental sin que existan diferencias significativas para el grupo control (TABLA-7). Además este incremento significativo obtenido a día 1, 5 y 30 para el grupo experimental está correlacionado con la reducción del grosor longitudinal de la fascia plantar a día 1 (-0.63,  $P=0.028$ ) y día 30 (-0.62,  $P=0.030$ ) (TABLA-24) del mismo grupo. Es decir que a mayor incremento de VEGF mayor reducción del grosor longitudinal de la fascia plantar.

Los resultados de VEGF por grupos sugieren que existe una mejoría clínica de la reducción de la fascia plantar relacionada con la activación del proceso de regeneración tisular del cuerpo humano, siendo el primer estudio a nuestro conocimiento que relacione la disminución del grosor de la fascia plantar a un incremento de VEGF.

Estos resultados confirmarían a estudio anteriores como los de Agne, Goldman y Kloth en 2004 (153, 213, 215) que aportaron los primeros inicios de estudio de aplicación de EE en heridas venosas, arteriales y en neuropatías en animales sugiriendo un aumento de la microcirculación y demostrando que la aplicación de EE es capaz de promover y acelerar la cicatrización de tejidos aunque sin resultados clínicos definitivos.

Además refuerzan la teoría de que el estímulo eléctrico (PhyBack PBK-2C) sí que incrementa el VEGF en este caso confirmado y correlacionado con una disminución del grosor de la fascia plantar. El único estudio a nuestro conocimiento que obtenga una correlación con la fascia plantar fue llevado a cabo por Wearing et al en 2007 obteniendo una correlación entre el grosor de la fascia plantar y el dolor que al ser un estudio transversal le impide realizar conclusiones de causa y efecto (56).

En resumen los resultados obtenidos sugieren que la electroestimulación aplicada a través del dispositivo PhyBack PBK-2C es un método seguro, efectivo y no invasivo para promover el incremento de los niveles plasmáticos de VEGF en pacientes con FP. Los resultados clínicos sugieren una mejoría significativa del dolor a los primeros pasos de la mañana y una mayor disminución del grosor de la fascia plantar favorable al grupo experimental al compáralo con el grupo control al final del periodo de intervención sin que se observaran efectos secundarios afirmando que el grupo experimental es capaz de reducir el dolor a los primeros pasos y el grosor de la fascia plantar más rápido que el grupo control con lo que se confirmaría la hipótesis de este estudio.

Estos resultados sugieren que existe una respuesta clínica secundaria a un proceso de activación de regeneración tisular estimulada por la aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C, confirmada por la correlación observada entre la disminución del grosor de la fascia plantar y el aumento de VEGF del grupo experimental.

### *Evaluación de la persistencia de los cambios observados a los 3 y 6 meses.*

Al observar la evolución de los cambios observados a los 3 meses para el dolor entre grupos podemos afirmar que no existen diferencias significativas (TABLA-27). Resultados que a simple vista pueden resultar engañosos ya que ambos grupos presentan una disminución media del dolor con respecto al primer día mayor que al final del periodo de tratamiento (día 30). Al analizar con profundidad los resultados nos damos cuenta que durante los dos primeros meses de seguimiento aunque ambos grupos han seguido disminuyendo su dolor, el grupo control ha disminuido ligeramente más como podemos comprobar al evaluar los resultados por grupos (TABLA-26) y aunque no existen diferencias significativas para este grupo entre el valor del primer día y al tercer mes se puede observar una fuerte tendencia hacia la disminución del dolor.

Lo mismo ocurre al sexto mes de seguimiento donde tampoco existen diferencias significativas entre grupos (TABLA-36) pero las diferencias con respecto al dolor del primer día siguen aumentando por grupos (TABLA-35). Aunque no existan diferencias entre grupos tanto a los 3 y a los 6 meses podemos confirmar que la disminución de dolor no solo se mantiene sino que aún sigue disminuyendo pero ahora sin tantas diferencias entre grupos. Al comparar este hallazgo con la literatura no encontramos ninguna intervención que mantenga la mejoría clínica tan a largo plazo, por ejemplo las plantillas que presentan un grado de evidencia A solo mejoran hasta tres meses la reducción del dolor y aumentar la funcionalidad del pie. A día de hoy no existe evidencia que apoye el uso de plantillas a largo plazo, un año (30).

Cleland et al en 2009 evaluaron la eficacia de ambos grupos: terapia manual + ejercicios vs electroterapia + ejercicios. Ambos grupos obtuvieron mejoría con el tiempo. Sin embargo el grupo de terapia manual obtuvo una gran mejoría clínica significativa de dolor tanto a las 4 semanas como a los 6 meses. Con lo que lo convierte en uno de los primeros estudios que mantienen los resultados a largo plazo (254).

Mc Poil et al obtuvieron que los estiramientos sirven para mejorar a corto plazo (2-4 meses) el dolor y aumentar la flexibilidad muscular con un grado de evidencia de B (30).

Con respecto a la evolución de la flexibilidad de la cadena posterior relacionada con la dorsiflexión del tobillo a los 3 y 6 meses sigue sin haber diferencias significativas entre grupos para ambas evaluaciones (TABLA-31) (TABLA-40).

En el estudio prospectivo de 2006 de Di Giovanni se evalúa la eficacia a 8 semanas y a los 2 años del estiramiento de aquileo frente al estiramiento de la fascia, y obtuvieron en ambos grupos beneficios a largo plazo de dolor, funcionalidad y grado de satisfacción aunque sólo fueron evaluados por un único test (266).

Por último al evaluar la evolución del grosor de la fascia plantar entre grupos para el 3º mes no se observan diferencias significativas entre grupos (TABLA-33), aunque como observamos con la evolución del dolor existe una disminución del grosor de la fascia plantar progresivo al comparar por grupos con respecto al primer día (TABLA-32). Es decir que ambos grupos no solo mantienen la mejoría del grosor de la fascia plantar sino que aún progresa pero como observamos para el dolor el grupo control ha obtenido una disminución más marcada durante estos dos meses. Al valorar la evolución al sexto mes nos encontramos con la misma tendencia no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos (TABLA-42) pero ambos grupos continúan disminuyendo progresivamente el grosor de la fascia plantar (TABLA-41).

Mc Millan et al en 2009 (87) afirma que no existen seguimientos a largo plazo sobre la evidencia directa de los cambios patológicos por ecografía y que serían de utilidad ya que las estrategias a seguir dependen de la evolución de la patología con el tiempo y su condición de cronicidad dándole mayor relevancia a los resultados a 3 y 6 meses nuestra tesis.

Quizás no existen más diferencias entre grupos debido a la gran evolución y mejoría clínica del grupo control probablemente debido al protocolo de tratamiento tan específico y de calidad de la CUP que combina un abordaje multidisciplinar llevado a cabo por profesionales muy cualificados y con amplia experiencia.

Al reflexionar sobre la evolución de los resultados obtenidos a largo plazo aunque no existan diferencias significativas entre ambos grupos llama la atención que tanto el dolor en general como el grosor de la fascia plantar no solo se hayan mantenido sino que continúan con un proceso de mejora en ambos grupos como se observan en las gráficas de evolución de las variables clínicas significativas durante el periodo de intervención y el periodo de seguimiento. Probablemente esto sea debido a la aplicación de nuestro protocolo de actuación terapéutica para la FP haya sido mucho más efectivo clínicamente de lo esperado por un lado por ser un protocolo estandarizado y de larga aplicación, suficiente para provocar una respuesta de recuperación en el organismo. Por otro lado la importancia de los profesionales que intervinieron, altamente cualificados y especializados y tercero el diagnóstico riguroso de los sujetos de estudio homogeneizando la muestra.

Es difícil comparar con la literatura porque como ya hemos visto no existe consenso sobre las estrategias terapéuticas (104, 105). Los tratamientos conservadores con mayor grado de evidencia solo aportan una mejoría clínica en la sintomatología sin influir en el tiempo total del tratamiento. El objetivo de la gran mayoría de estudios es la resolución clínica a corto plazo con una única intervención o de corta duración, sin resultados relevantes a medio plazo (26, 251, 258), tras valorar nuestros resultados cabe pensar en la aplicación de un tratamiento conservador protocolizado de mayor duración e interdisciplinar dirigido a la normalización del estrés de los tejidos implicados que den tiempo al organismo a producir una respuesta y conseguir cambios eficaces teniendo en cuenta el perfil del paciente, crónico, de más de dos años de evolución y con un porcentaje elevado de los sujetos habiendo recibido tratamientos previos ineficaces probablemente por el objetivo de su intervención dirigidos a los síntomas como el dolor o la inflamación en vez de a la causa.



### *Fuerzas y limitaciones*

El diseño del ensayo clínico fue riguroso, aleatorizado, con grupo control y cegamiento del paciente. Aunque no todos los investigadores que administraron la intervención estaban cegados a nuestro entender hubiera sido muy difícil que los efectos terapéuticos tan específicos evaluados pudieran asociarse con la relación entre participantes y los profesionales encargados de aplicar el protocolo de intervención debido al uso de análisis de laboratorio y a los resultados ecográficos ambos de gran precisión para evaluar los efectos inducidos por un dispositivo manejado por investigadores cualificados.

El hallazgo del incremento de VEGF añade una vía inexplorada que conlleva a nuevas implicaciones terapéuticas. La utilización de diferentes herramientas de medida (Escalas, ecografía, kits analíticos) llevadas a cabo en un centro especializado en patologías de miembro inferior con profesionales especializados y de contrastada experiencia sumado a un periodo de seguimiento de la patología muy por encima de lo normal aportan solidez a los resultados obtenidos.

A nuestro entender es el primer ensayo clínico en evaluar el efecto de la estimulación eléctrica en promover en incremento de VEGF en sujetos diagnosticados de FP, es mas , es el primer estudio en combinar mediciones analíticas y evaluaciones clínicas en un estudio protocolizado con seguimiento de las variables clínicas a 3 y 6 meses.

La muestra de estudio es pequeña pero a nuestro entender representa fielmente las características del perfil del paciente que acude a la práctica clínica diaria ya que fueron reclutados en la clínica universitaria de podología de la Universidad Complutense de Madrid donde sus profesionales están altamente cualificados en alteraciones musculo-esqueléticas de miembro inferior minimizando la posibilidad de sesgo por diferencias en la experiencia.

Aunque la muestra es pequeña cabe destacar que esta tesis está desarrollada en el ámbito clínico con una base experimental muy especializada a través de determinaciones analíticas cuantitativas cuya realización requiere de personal cualificado debido a la dificultad técnica de los procesos de determinación analítica, costosa tanto económicamente como técnicamente ya que los kits de determinación analítica son muy sensibles capaces de detectar diferencias mínimas entre muestras de 0,000000008 gramos por mililitro y su determinación es un proceso complejo de hasta 24 horas de duración, manejándose 204 muestras sanguíneas para la determinación de VEGF y 306 muestras para la determinación de NO. Con lo que aunque tenemos como limitación el tamaño muestral al evaluar los hallazgos clínicos como fortaleza tenemos los hallazgos analíticos y las correlaciones obtenidas entre los cambios analíticos y clínicos.

La ausencia de ensayos clínicos nos obligó a calcular el tamaño óptimo a través del estudio piloto de 10 sujetos, de los cuales se evaluaron 120 muestras duplicadas, además el alto coste de los kits de determinación analítica cuantitativa, la necesidad de disponer de técnicos especializados para su determinación y los tres diferentes periodos de tiempo de extracción sanguínea se pueden interpretar como una limitación restringiendo el número de sujetos pero a la vez se trata de una potente variable analítica de gran precisión. Al no haber evidencia en ensayos con sujetos diagnosticados de FP nos basamos los protocolos de actuación relevantes de la literatura, el estudio de Ferroni et al, y en las guías de procedimiento más relevante del dispositivo PhyBack PBK-2C (216, 230). No se evaluó la inflamación o efectos secundarios a nivel molecular pero no se obtuvo ningún otro tipo de efecto adverso.

Con respecto a los resultados el sexo se puede considerar una limitación ya que en el grupo control no había mujeres. Es sabido que el sexo puede jugar un papel muy significativo en la tolerancia al dolor. En nuestro estudio el hecho de que las mujeres estén solo en el grupo experimental nos perjudicaría ya que el dolor medio obtenido sería menor de lo esperado sin embargo sigue habiendo diferencias significativas al comparar con el grupo control tras el periodo de intervención. Aunque cabe destacar que a día de hoy no se ha demostrado que el sexo sea un factor de riesgo de la FP (8, 28).

Un apartado que se puede considerar como posible limitación es que para la aplicación de la intensidad del estímulo en el grupo experimental, el límite lo marca las sensaciones de cada paciente, esto puede jugar un papel importante en la respuesta biológica obtenida ya que cada paciente tiene sus propios niveles de sensaciones. Sin embargo la guía de procedimiento de actuación del dispositivo PhyBack PBK-2C recalca que el mecanismo de acción del dispositivo es llegar al nivel de intensidad sensitiva específica para cada paciente y por ello deberá ir ajustando la intensidad durante todo el tiempo, con el objetivo de mantener siempre una intensidad sensitiva que sea la máxima tolerada.

Otra limitación, mas a nivel de disponibilidad es que este dispositivo solo presenta licencia de uso en Europa impidiendo que investigadores americanos puedan realizar estudios con ella ya que no presenta a día de hoy licencia por parte de la FDA.

Los resultados obtenidos deben de interpretarse con prudencia debido al tamaño de la muestra y a la ausencia de ensayos clínicos similares en la literatura, aun así resultados significativos sugieren que la estimulación a través del dispositivo PhyBack PBK-2C es capaz de estimular la regeneración propia del ser humano a través de un aumento de VEGF plasmático y asociado a una mejoría clínica del dolor a los primeros pasos de la mañana y a una mayor disminución del grosor de la fascia plantar tras el periodo de intervención. Convirtiéndola en una opción terapéutica para pacientes con FP.

Independientemente de la mejoría de las variables clínicas es el primer estudio en obtener una correlación entre el aumento de VEGF y la disminución del grosor de la fascia plantar. Futuros estudios con mayores muestras son necesarios para confirmar estos resultados y para determinar de una manera más específica los objetivos terapéuticos específicos de la estimulación eléctrica que pueda llevar a una liberación de VEGF más eficiente aportando las bases que permitan el uso en un futuro próximo de sistemas bioeléctricos endógenos asociados a procesos de curación y de reparación de tejidos.

Como manifestó Fabrisia et al en 2010 “Especialistas en rehabilitación, en particular terapeutas físicos deben de asumir un papel mucho más proactivo en el desarrollo de nuevos enfoques asociados a medicina regenerativa”(269). Ya que en un futuro próximo las estrategias terapéuticas dirigidas a la regeneración musculoesquelética tendrán un papel igual de importante que la ortopedia o la cirugía.



## **8. CONCLUSIONES**

## 8. CONCLUSIONES

---

1. La aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C produce un aumento significativo de los niveles de VEGF plasmático circulante durante el primer día de estímulo al comparar los resultados obtenidos entre grupos, además de producir un aumento significativo de los niveles de VEGF para el grupo experimental en cada uno de los días de evaluación.
2. La aplicación del dispositivo PhyBack PBK-2C no produce un aumento de los niveles de [NO] plasmático circulante al comparar los resultados obtenidos entre grupos. Tampoco produce un aumento de los niveles de [NO] plasmático circulante por grupos en ninguno de los días de evaluación.
3. Existe una disminución significativa del dolor a los primeros pasos de la mañana favorable al grupo experimental tras la fase de intervención al comparar entre grupos.
4. Existe una disminución significativa del grosor de la fascia plantar favorable al grupo experimental tras la fase de intervención al comparar entre grupos.
5. Existe una correlación entre el aumento de los valores de la concentración de VEGF plasmático circulante del grupo experimental obtenidos a día 1 y a día 30 del periodo de intervención y la disminución del grosor de la fascia plantar tras la fase de intervención (día 30) .
6. No existen diferencias significativas entre grupos con respecto al dolor, grosor de la fascia plantar y la movilidad dorsiflexora del tobillo a los 3 meses de seguimiento.
7. No existen diferencias significativas entre grupos con respecto al dolor, grosor de la fascia plantar y la movilidad dorsiflexora del tobillo a los 6 meses de seguimiento.





## 9. *BIBLIOGRAFÍA*

1. Leach RE, Seavey MS, Salter DK. Results of surgery in athletes with plantar fasciitis. *Foot & Ankle*. 1996;7:156-61.
2. Lapidus PW, Guidotti FP. Painful heel: report of 323 patients with 364 painful heels. *Clin Orthop*. 1965;39:178.
3. DeMaio M, Payne R, Mangine R, Dres D. Plantar Fasciitis. *Orthopaedics*. 1993;16(10):1153-62.
4. Ellenberg D, Azar DT, Hallak JA, Tobaigy F, Han KY, Jain S, et al. Novel aspects of corneal angiogenic and lymphangiogenic privilege. *Prog Retin Eye Res*. May;29(3):208-48.
5. Crawford F, Thompson C. Interventions for treating heel pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD000416.
6. Dunn J, Link C, Felson D, et al. Prevalence of foot and ankle conditions in a multiethnic community sample of older adults. *Am J Epidemiol*. 2004;159:491-8.
7. Mc Carthy DJ, Gorecki GE. The anatomical basis of inferior calcaneal lesions: a cryomicrotomy study. *J Am Podiatry Assoc*. 1979;69:527-36.
8. Mc Bride Aj. Plantar Fasciitis. *Instr Course Lect*. 1984;33:278-82.
9. Buchbinder R. Clinical Practice, Plantar Fasciitis. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2159-66.
10. Dyck D, Boyajian-O'Neill L. Plantar Fasciitis. *Clin J Sport Med*. 2004;14:305-9.
11. Riddle D, Schappert S. Volume of ambulatory care visits and patterns of care of patients diagnosed with plantar fasciitis: a national study of medical doctors. *Foot Ankle Int*. 2004;25(5):303-10.
12. Ogden J, Alvarez R, Levitt R, al e. Shockwave therapy ofr chronic proximal plantar fasciitis. *Clin Orthop*. 2001;387:47-59.
13. Kwong DK, Kay D, Voner RT, White MW. Mechanics and pathomechanics of treatment. *Clin Sports Med*. 1988;7:119-27.
14. Karr S. Subcalcaneal heel pain. *Orthop Clin North Am*. 1994;25:161-75.
15. Kibler WB, Goldberg C, Chandler TJ. Functional biomechanical deficits in running athletes with plantar fasciitis. *Am J Sports Med*. 1991;19:66-71.
16. Hill J, Cutting P. Heel pain and bodyweight. *Foot Ankle*. 1989;9:254-6.
17. Bartold S. The plantar fascia as a source of pain-biomechanics, presentation and treatment. *Bodywork and movement therapies*. 2004(8):214-26.
18. Gerster J. Plantar fasciitis and Achilles tendinitis among 150 cases of seronegative spondarthritis. *Rheumatol Rehabil*. 1980;19:218-22.
19. El Hassani S, Sawsen M, Radouane N, Hajjaj-Hassouni N. Heel pain in reumathology outpatients: a review of 100 cases. *Joint Bone Spine*. 2002;69:234-5.
20. Clement D, Taunton J, Smart G, McNicol K. A survey of overuse running injuries. *Phys Sportsmed*. 1981;9:47-58.
21. Davis P, Severud E, Baxter D. Painful heel syndrome: results of non-operative treatment. *Foot Ankle Int*. 1994;5:531-5.
22. Martin RL, Irrgang JJ, Conti SF. Outcome study of subjects with insertional plantar fasciitis. *Foot Ankle Int*. 1998 Dec;19(12):803-11.
23. Wolgin M, Cook C, Graham C, al e. Conservative treatment of plantar heel pain: long-term follow-up *Foot Ankle Int*. 1994;15:97-102
24. Cornwall M, McPoil T. Plantar Fasciitis: etiology and treatment. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1999;29:756-60.
25. Riddle D, Pulisic M, Pidcoe P, al e. Risk Factors for plantar fasciitis: a matched case-controlled study. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A:872-7.
26. Landorf K, Menz H. Plantar heel pain & fasciitis. *Clinical Evidence*. 2008;02:1111.
27. Dubin J. Evidence based treatment for plantar fasciitis. Review of literature. *Sports Therapy*. March 2007.
28. Lutter L. Plantar Fasciitis: a guide to appropriate diagnosis and treatment. *The Medical Guide of Allina*. 1997;6(2).
29. Boberg J, Dauphine D. In Banks AM, Downey D, Martin S. McGlamry's Comprehensive Textbook of Foot and Ankle Surgery.1.3. Phyladelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001;471.
30. Mc Poil TG, Martin R, Cornwall MW, Wukich DK, Irrgang JJ, Godges JJ. Heel pain--plantar fasciitis: clinical practice guidelines linked to the International Classification of Function, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2008 Apr;38(4):A1-18.

31. Ürgüden M, Demirag D, Özdemir O, Özenci A, Aydın A. Evaluation of patient-related factors in heel pain [ Article in Turkish ] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001;35:299-304.
32. League AC. Current Concepts Review: Plantar Fasciitis. *Foot & Ankle International*. 2008;29(3).
33. Gibbon W, Long G. Ultrasound of the plantar aponeurosis (fascia). *Skeletal Radiology*. 1999;29:21-6.
34. Sarrafian S. Plantar Aponeurosis. In: Sarrafian, S, editor. *Anatomy of the foot and ankle: descriptive topographic, and functional*. . 2nd ed Philadelphia: Lippincott 1993:137-49
35. Wearing S, Smeathers J, Urry S, Henning E, Hills A. The pathomechanics of plantar fasciitis. *Sports Med* 2006;36(7):585-611.
36. Moore KL, Agur A. *Essential Clinical Anatomy*. 1995.
37. Warwick R, Williams P. editors. *Gray's anatomy of the human body*. . 35th British ed Philadelphia: Saunders 1973:579-80
38. Bojsen-Moller F, Flagstad K. Plantar aponeurosis and internal architecture of the ball of the foot. *J Anat*. 1976;121:599-611.
39. Hicks J. The mechanics of the foot: The plantar aponeurosis and the arch. *J Anat*. 1954;88:25.
40. Nicholl D. Plantar Fasciitis: Part 3. Biomechanical relationships of the plantar fascia: Considerations prior to surgical plantar fasciotomy. *Podiatry Now* February. 2009.
41. Viel E, Esnault M. The effect of increased tension in the plantar fascia: a biomechanical analysis *Physiother Pract* 1989;5:69-73.
42. Kim W, Voloshin A. Role of plantar fascia in the load bearing capacity of the human foot. *J Biomech*. 1995;28:1025-33.
43. Whiting W, Zernicke R. Lower-extremity injuries *Biomechanics of Musculoskeletal Injury* 1988:172-3.
44. Fuller E. The windlass mechanism of the foot: a mechanical model to explain pathology. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2000;90:35-46.
45. Carlson R, Fleming L, Hutton W. The biomechanical relationship between the tendoachilles, plantar fascia and metatarsophalangeal joint dorsiflexion angle. *Foot and Ankle International*. 2000;21(1):18-25.
46. Ker RF, Bennett MB, Bibby SR, Kester RC, Alexander RM. The spring in the arc of the human foot. *Nature*. 1987;325:147-9.
47. Caravaggi P, Pataki T, Gouvlemas J, Savage R, Crompton R. A dynamic model of the windlass mechanism of the foot. Evidence for early stance phase preloading of the PA. *The Journal of Experimental Biology*. 2009;212:2491-9.
48. Wearing S, Smeathers J, Yates B, al e. Sagittal movement of the medial longitudinal arch is unchanged in plantar fasciitis. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1761- 7.
49. Schepesis A, Leach R, Gorzyca J. Plantar Fasciitis : etiology, treatment, surgical results and review of the literature *Clin Orthop*. 1991;266:186.
50. Hicks J. The foot as a support. *Acta Anat*. 1955:2534-45.
51. Thordarson D, Schmotzer H, Chon J, Peters J. Dynamic support of the human longitudinal arch: a biomechanical evaluation *Clin Orthop*. 1995;316:165-72
52. D'Ambrogi E, Giacomozzi C, Macellari V, Uccioli L. Abnormal foot function in diabetic patients: the altered onset of windlass mechanism. *Diabet Med*. 2005;22:1713-9.
53. D'Ambrogi E, Giacomozzi C, Uccioli L, Macellari V. Does the thickening of Achilles tendon and plantar fascia contribute to the alteration of diabetic foot loading? *Clin Biomech*. 2005;20:532-9.
54. D'Ambrogi E, Giurato L, D'Agostino M, et al. Contribution of plantar fascia to the increased forefoot pressures in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:1525-9.
55. Prichasuk S, Subhandrabandhu T. The relationship of pes planus and calcaneal spur to plantar heel pain *Clin Orthop* 1994;306:192-6.
56. Wearing S, Smeathers J, Sullivan P, al e. Plantar Fasciitis: Are pain and fascial thickness associated with arch shape and loading? . *Phys Ther* 2007;87:1002-8.
57. Barret S, Erredge S. Growth Factors for Chronic Plantar Fasciitis. *Podiatry Today*. 2004;17:37-42.
58. Braddom R, Buschbacher R. *Physical medicine & rehabilitation*. 3rd edn Phyladelphia PA: Saunders Elsevier. 2007.
59. Allen R, Gross M. Toe flexors strenght and passive extension range of motion of the first metatarsophalangeal joint in individuals with plantar fasciitis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2003;33(8):468-78.

60. Wearing S, Smeathers J, Urry S. The effect of plantar fasciitis on vertical foot-ground reaction force Clin Orthop. 2003;409:175-85
61. Bojsen-Moller J, Hansen P, Per Aagaard U, Kjaer M, Magnusson S. Differential displacement of the human soleus and medial gastrocnemius aponeuroses during isometric plantar flexor contractions in vivo. J Appl Physiol. 2004;97:1908-14.
62. Erdemir A, Hamel A, Fauth A, Piazza S, Sharkey N. Dynamic loading of the plantar aponeurosis in walking. Bone & Joint Surgery. 2004;86-A(3).
63. Finni T, Komi P, Lukkariniemi J. Achilles tendon loading during walking: application of a novel optic fiber technique. Eur J Appl Physiol. 1998;77:289-91.
64. Giddings VL, Beaupre GS, Whalen RT, Carter DR. Calcaneal loading during walking and running. Med Sci Sports Exerc. 2000;32:627-34.
65. Scott S, Winter D. Internal forces of chronic running injury sites Med Sci Sports Exerc. 1990;22:357-69
66. Kannus P, Jozsa L, Natri A, Jarvinen M. Effects of training, immobilization and remobilization on tendons. Scand J Med Sci Sports. 1997;7:67-71.
67. Arndt A, Bruggemann G, Koebke J, Segesser B. Asymmetrical loading of the human triceps surae: I. Mediolateral force differences in the Achilles tendon. Foot Ankle Int. 1999;20:444-9.
68. Cheung J, Zang M, An K. Effect of Achilles tendon loading on PF tension in the standing foot. Clinical Biomechanics. 2006;21(2):194-203.
69. Bowers A, Castro M. The mechanics behind the image: Foot & Ankle pathology with gastrocnemius contracture. Musculoskeletal Radiol. 2007;11(1):83-90.
70. Norkin C, Levangie P. Joint Structure and Function. A Comprehensive Analysis 4th ed Philadelphia, PA: FA Davis 2001.
71. Chandler T, Kibler W. A biomechanical approach to the prevention, treatment and rehabilitation of plantar fasciitis. Sports Med. 1993;15:344-52.
72. Cornwall M. Common pathomechanics of the foot. Athl Ther Today. 2000;5(1):10-6.
73. Backstrom K, Moore A. A plantar fasciitis. Phys Ther Case Rep. 2000;3:154-62.
74. Sahrmann S. Movement impairment syndromes at the hip. In: Diagnosis and Treatment of Movement Impairment Syndromes St Louis, MO: Mos-by 2002:121-93.
75. Bolga L, Malone T. PF and the windlass mechanism: A biomechanical link to clinical practice. Journal of Athletic Training. 2004;39(1):77-82.
76. Grasel R, Schweitzer M, Kovalovich A, Karasick D, Wapner K, Hecht P, et al. MR Imaging of Plantar Fasciitis: Edema, Tears, and Occult Marrow Abnormalities Correlated with outcome. AJR. 1999;173:699-701.
77. Yu J. Pathologic and post-operative conditions of the plantar fascia: review of MR imaging appearances Skeletal Radiol 2000;29:491-501
78. Babcock M, Foster L, Pasquina P, Jabbari B. Treatment of pain attributed to plantar fasciitis with botulinic toxin A: A short-term, randomized, placebo-controlled, double blind study. Amj Phys Med Rehabil. 2005;84:649-54.
79. Lemont H, Ammirati K, Usen N. Plantar Fasciitis A degenerative process ( FASCIOSIS ) without inflammation. J Am Podiatr Med Assoc. 2003;93(3):234-7.
80. Robbins S. "Acute and Chronic Inflammation," in Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ED, ed by RS Cotranm V Kumar, T Collins, et al, p 51, WB Saunders, Philadelphia, . 1999.
81. Tasto J. The Use of Bipolar Radiofrequency Microtenotomy in the Treatment of Chronic Tendinosis of the Foot and Ankle J Tech Foot Ankle Surg 2006;5(2):110-6
82. Tountas A, Fornasier V. Operative treatment of subcalcaneal pain Clin Orthop. 1996;332:170.
83. Tisdell C, Donley B, Sferra J. Diagnosing and treating plantar fasciitis: a conservative approach to plantar heel pain Cleve Clin J Med. 1999;66:231-5.
84. Donald Beischer A, Clarke A, Noel de Steiger R, Donnan L, Ibuki A, Unglik R. The Practical Application of Multimedia Technology to Facilitate the Education and Treatment of Patients With Plantar Fasciitis: A Pilot Study. Foot Ankle Spec. 2008;1:30.
85. Luke D. Plantar Fasciitis: a new experimental approach to treatment. Med Hypotheses. 2002;59:95-7.
86. Buchbinder R, Ptasznik R, Gordon J, Buchanan J, Prabakaran V, Forbes A. Ultrasound-guided extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:1364-72.

87. McMillan AM, Landorf K, Barret JT, Menz H, Bird A. Diagnostic imaging for chronic plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res.* 2009;2:32.
88. Alshami A, Souvlis T, Coppieters M. A review of plantar heel pain of neural origin: Differential diagnosis and management. *Manual Therapy.* 2006;13:103-11.
89. Butke J. Stepping Up Foot Injury Diagnosis: Jones, Lisfranc and Charcot. *Nurse Pract.* 2005;30:46-52.
90. Ertugrul M, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med.* 2006;23:649-53.
91. Hawke F, Burns J. Understanding the nature and mechanism of foot pain. *J Foot Ankle Res.* 2009;2:1.
92. Coppieters M, Alshami A, Babri A, Souvlis T, Kippers V, Hodges P. Strain and excursion of the sciatic, tibial, and plantar nerves during a modified straight leg raising test. *Journal of Orthopaedic Research.* 2006;24(9):1883-9.
93. Kinoshita M, Okuda R, Moriwaka J, Jotoku T, Abe M. The dorsiflexion-eversion test for diagnosis of tarsal tunnel syndrome. *Bone & Joint Surgery.* 2001;83-A(12):1835-9.
94. Baxter D, Pfeffer G. Treatment of chronic heel pain by surgical release of the first brach of the lateral plantar nerve. *Clinical Orthopaedics.* 1992(279):229-36.
95. Dellon A. Management of peripheral nerve problems in the upper and lower extremity using quantitative sensory testing. *Hand Clinics.* 1999;15(4):697-715.
96. Bussieres A, Taylor J, Peterson C. Diagnostic imaging practice guidelines for musculoskeletal complaints in adults an evidence-based approach. Part 1. Lower extremity disorders. *J Manipulative Physiol Ther.* 2007;30(9):684-717.
97. Vohra PK, Kincaid BR, Japour CJ, Sobel E. Ultrasonographic evaluation of plantar fascia bands. A retrospective study of 211 symptomatic feet. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002 Sep;92(8):444-9.
98. Kamel M, Kotob H. High frequency ultrasonographic findings in plantar fasciitis and assessment of local steroid injection. *J Rheumatol.* 2000;27:2139-41.
99. Richardson E. Heel pain. In: Coughlin MJ, Mann R (eds) *Surgery of the foot and ankle.* . Mosby, St Louis 1999:862
100. Kane D, Greaney T, Shanahan M, Duffy G, Bresnihan B, Gibney R, et al. The role of ultrasonography in the diagnosis anda management of idiopathic plantar fasciitis. *Rheumatology.* 2001;40:1002-8.
101. Sing D, Angel J, Bentley G, Trevino S. Plantar fasciitis *BMJ* 1997 315 172-5.
102. Cole C, Seto C, Gazewood J. Plantar fasciitis: evidence-based review of diagnosis and therapy. *Am Fam Physician.* 2005;72:2237-42.
103. De Vera-Barredo R, Menna D, Farris J. An evaluation of research evidence for selected physical therapy interventions for plantar fasciitis. *J Phys Ther Sci.* 2007;19:41-56.
104. Van de Water A, Speksnijder C. Efficacy of Taping for the Treatment of Plantar Fasciosis. A systematic Review of Controlled Trials. *American Podiatric Medical Association.* 2010;100(1):41-51.
105. Atkins D, Crawford F, Edwards J, et al. A systematic review of treatments for the painful heel. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:968.
106. Radford J, Landorf K, Buchbinder R, Cook C. Effectiveness of calf muscle stretching for the short-term treatment of plantar heel pain: a randomised trial *BMC Musculoskeletal Disord* 2007;8 (36 ).
107. Young B, Walker M, Strunce J, Boyles R. A Combined Treatment Approach Therapy for Plantar Heel Pain: A Case Series *Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2004;34(11):725-33.
108. DiGiovanni B, Nawoczenski D, Linta M, et al. Tissue-specific plantar fascia-stretching exercise enhaces outcomes in patients with chronic heel pain: a prospective, randomixed study. *J Bone Joint Surg.* 2003;85A:1270-7.
109. Knight C, Rutledge C, Cox M, Acosta M, Hall S. Effect of superficial heat, active exercise, deep heat and active exercise warm up on the extensibility of the plantar flexors. 81. 2001;6.
110. Landorf K, Keenan AM, Robert D, Herbert R. Effectiveness of foot orthoses to treat plantar fasciitis. *Arch Intern Med.* 2006;166:1305-10.
111. Sammarco J, Helfrey R. Surgical treatment of recalcitant plantar fasciitis. *Foot Ankle Int.* 1996;17:520-6.
112. Roos E, Engstrom B, Soderberg B. Foot orthoses for the treatment of plantar fasciitis *Foot & Ankle International.* 2006 27(8).

113. Martin JE, Hosch J, Goforth WP, Murff R, Lynch DM, Odom RD. Mechanical treatment of plantar fasciitis. A prospective study. JAPMA. 2001;91(2):55-62.
114. Weil L, Glover J, Scott L. A new minimally invasive technique for treating plantar fasciosis sing bipolar radiofrequency. Foot & Ankle Spec 2008;1:13-8.
115. Yuzer S, Sever A, Gurcay E, al e. Comparison of the effectiveness of laser therapy and steroid injection in epin calcanei Ftr- Turkiye Fiziksel Tip Ve Rehabilitasyon Dergisi 2006 52 68-71
116. Crawford F, Atkins D, Young P, et al. Steroid injection for heel pain: evidence of short term effectiveness. A randomised controlled trial. Rheumathology. 1999;38:974-7.
117. Thompson C, Crawford F, Murray G. Te effectiveness of extra corporeal shock wave therapy for plantar heel pain: a systematic review and meta analysis BMC Musculoskeletal Disord. 2005 6:19
118. Lynch DM, Gofort WP, Martin JE, Odom RD, Preece CK, Kolter MN. Conservative treatment of plantar fasciitis. A prospective study. JAPMA. 1998;88(8):375-80.
119. Sellman J. Plantar fascial rupture associated with corricosteroid injection Foot Ankle Int. 1994;15:376-81
120. Stuber K, Kristmanson K. Conservative therapy for plantar fasciitis: a narrative review of randomized controlled trials J Can Chiropr Assoc 2006;50(2):118-33.
121. Yusuf Ziya T, Sammer K. The real risks of steroid injection for plantar fasciitis, with a review of conservative therapies. Curr Rev Musculoskeletal Med. 2009;2:3-9.
122. Crawford F, Thompson C. Interventions for treating heel pain. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2:CD.
123. Uden H, Boesch E, Kumar S. Plantar fasciitis - to jab o to support?. A systematic review of the current best evidence. Multidisciplinary Healthcare. 2011;4:155-64
124. Murphy GA, Pneumaticos SG, Kamaric E, et al. Biomechanical consequences of sequential plantar fascia release. Foot Ankle Int. 1998;19:149-52.
125. Erdemir A, Piazza SJ. Changes in foot loading following plantar fasciotomy: A computer modelling study. J Biomech Eng. 2004;126(2):237-43.
126. Anoze A. Interferon Alpha-2b in PF. IRAQUI J MED SCI. 2008;6(1):128-31.
127. Pietrzak W, Eppley B. Scientific foundations platelet rich plasma: biology and new technology J Craniofac Surg 2005 16(6):1043-54
128. Marx R. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? Implant Dent. 2001;10:225-8.
129. Ferrari M, et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologus platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. Int J Artif Organs. 1987 Jan;1:47-50.
130. Arnoczky S, Warren R, Spivak J. Meniscal repair using exogenous fibrin clot. JBJS. 1988;70A(181):1209-17.
131. Marx R, Carlson E, Eichstaedt R, et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhacement for bone and grafts. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1988;85(6):643-6.
132. Kirsner R, Eaglestein W. The woud healing process. Derm Clinics. 1993;11(4):629-40.
133. Marx R, Garg A. A Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. Carol Stream: Quintessence Publishing Co, Inc. 2005.
134. Everts P, Knape J, Weirich G, Sconberger J, Hoffman J, Overdevest E, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. JECT. 2006;38:174-87.
135. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. Am J Sports Med. 2006;10(10):1- 5.
136. Almekinders L, et al. Ethiology, diagnosis and treatment of tendonitis; an analisis of the literature. Med Sci Sports Exerc. 1998;30(8):1183-90.
137. De Mos M, et al. Can platelet rich plasma enhance tendon repair?. A cell culture study. Am J Sports Med. 2008;36:1171-8.
138. Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injections improves achilles tendon repair in rats. Acta Orthop Scand. 2004;75(1):93-9.
139. De Vos R, et al. Platelet rich plasma injection for chronic achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303(2):144-9.
140. Kon, et al. Platelet rich plasma: intra-articular knee injections produce favorable results on degenerative cartilage lesions. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010;18(4):472-9.
141. Tate K, Crane D. Platelet rich plasma graffts in musculoskeletal medicine. Journal of Prolotherapy. 2010;2(2):371-6.

142. Milkiewicz M, Hudlika O, Brown MD, Silgram H. Nitric oxide, VEGF, and VEGFR-2: interactions in activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:336-49.
143. Zhao M, Janigro D. Electrical Stimulation and Angiogenesis .The Cell Cycle in the Central Nervous System. Humana Press; 2006. p. 495-509.
144. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995;1:27-31.
145. Gustafsson T, Kraus W. Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Front Biosci*. 2001;6:75-89.
146. Adair T, Gay W, Montani J. Growth regulation of the vascular system: evidence for the metabolic hypothesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1990;259:393-404.
147. Hudlika O. Is physiological angiogenesis in skeletal muscle regulated by changes in microcirculation? *Microcirc*. 1998;5:7-23.
148. Brown M, Hudlika O. Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases. *Angiogenesis*. 2003;6:1-14.
149. Kit RHVE. User Manual RayBio Human VEGF ELISA Kit Protocol. [www.raybiotech.com](http://www.raybiotech.com) [serial on the Internet]. 2010.
150. Servos S, Zachary I, Martin J. VEGF modulates NO production: the basis of a cytoprotective effect? . *Cardiovasc Res* 1999;41:509-10.
151. Li JY, Kuriyama H. Comparison of actions of endothelium-delivered nitric oxide an sodium nitroprusside on mechanical responses evoked in aorta and mesenteric artery of the rabbit. *Gen Pharmacol*. 1993;24(2):377-85.
152. Clarke-Moneley M, Lyons G, Burke P, O'Keefe D, Grace P. A review of technological approaches to venous ulceration. *Crit Rev Biomed Eng*. 2005;33(6):511-56.
153. Goldman R, Rosen M, Brewley R, Golden M. Electrotherapy promotes healing and microcirculation of infrapopliteal ischemic wounds: a prospective pilot study. *Adv Skin Wound Care*. 2004;17(6):284-94.
154. Furlong B, Henderson AH, Lewis MJ, Smith JA. Endothelium-derived relaxing factor inhibits in vitro platelet aggregation. *British Journal of Pharmacology*. 1987;90:687-92.
155. Lopez-Neblina F, Paez-Rollys A, Garcia-Criado FJ, Misawa K, Toledo-Pereyra LH. Exogenous nitric oxide prevents leukocyte rolling and adherence in mesenteric ischemiaa in rat. *Cirujano General*. 1995;15:90-3.
156. Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation *Cell* 1990;62:3-6.
157. Vallance P, Collier J. Fortnightly review biology and clinical relevance of nitric oxide *BMJ* 1994 309 453-7
158. Court O, Kumar A, Parrillo J. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit care*. 2002;6(6):500-8.
159. Ignarro L. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1990;30:535-60.
160. Culotta E, Kushland D. NO news is good news. *Science*. 1992;258:1862-5.
161. Ignarro L, Buga G, Woods K, Byrns E. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 1987;84:9265-9.
162. Palmer R, Ferrigem A, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor *Nature* 1987 327 524-6
163. Busse R, Fleming I, Schini V. Nitric oxide formation in the vascular wall: regulation and functional implications. H Kaprowski & Maeda (Eds) *The role of nitric oxide in physiology and pathophysiology* Springer-Verlag. 1995:7-18.
164. Hudlika O, Brown MD, Silgram H. Inhibition of capillary growth in chronically stimulated rat muscles by N-nitro-L-arginine, nitric oxide synthase inhibitor. *Microvasc Res*. 2000;59:45-51.
165. Balon T, Nadler J. Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J Appl Physiol*. 1994;77:2519-21.
166. Korenaga R, Ando J, Tsuboi H, Yang WD, Sakuma I, Toyooka T, et al. Laminar flow stimulates ATP- and shear streses-dependent nitric oxide production in cultured bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;198:213-9.
167. Fleming I, Busse R. Molecular mechanism involved in regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:1-12.

168. Gavin TP, Spector DA, Wagner H, Breen EC, Wagner PD. Nitric oxide synthase inhibition attenuates the skeletal muscle VEGF mRNA response to exercise. *J Appl Physiol*. 2000;88:1192-8.
169. Segner D, Galli S, Dvorak A, Perruzzi C, Harvey V, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid *Science* 1983;219 983-5.
170. Ferrara N, Henzel W. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161:851-8.
171. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246:1306-9.
172. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999;13:9-22.
173. Kowanzetz M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin Cancer Res*. 2006;12:5018-22.
174. Lee S, Jilani SM, Nikolova GV, Carpizo D, Iruela-Arispe ML. Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors. *J Cell Biol*. 2005;169:681-91.
175. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Winer J, Leung D. The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem*. 1991;47:211-8.
176. Ferrara N, Gerber H, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Med*. 2003;9:666-9.
177. Ferrara N, Hillan K, Gerber H, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:391-400.
178. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw*. 2009;20(4):158-63.
179. Milkiewicz M, Ispanovic E, Doyle JL, Hass TL. Regulators of angiogenesis and strategies for their therapeutic manipulation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(3):333-57.
180. Kanno S, Oda N, Abe M, Saito S, Hori K, Handa Y, et al. Establishment of a simple and practical procedure applicable to therapeutic angiogenesis. *Circulation*. 1999;99:2682-7.
181. Yoshida A, Anand B, Zetter B. Differential endothelial migration and proliferation to basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor *Growth Factors* 1996;13:57-64
182. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K, et al. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 1998;97:1114-21.
183. Lordoso DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Essakof DD, Maysky M, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation*. 1998;98:2800-4.
184. Patterson C, Runge M. Therapeutic Angiogenesis. The new Electrophysiology? . *Circulation*. 1999;99:2682-7.
185. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R. Prevalence of lower extremity disease in the US adult population >40 years of age with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1591-7.
186. Breen E, Johnson E, Wagner H, Tseng H, Sung L, Wagner P. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. *J Appl Physiol*. 1996;81:355-61.
187. Richardson R, Wagner H, Mudaliar S, Saucedo E, Henry O, Wagner P. Exercise adaptation attenuates VEGF expression in human skeletal muscle *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:772-8
188. Suzuki J. Time-course of changes in VEGF expression and capillarity in the early stages of exercise training with Co treatment in rat skeletal muscle *Acta Physiol Scand* 2004 181:225-32
189. Clover A, McCarthy M, Hodgkinson K, Bell P, Brindle R. Noninvasive augmentation of microvessel number in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 2003;38:1309-12.
190. Peters J, Armstrong D, Wunderlich R, Bosma J, Stacpoole-Shea S, Lavery L. The benefit of electrical stimulation to enhance perfusion in persons with diabetes mellitus *J Foot Ankle Surg* 1998;37(5):447-8.
191. Zhao M, Huai B, Wang E, Forrester J, Colin D. Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors *Journal of Cell Science* 2004;117:397-405.



192. Brown MD, Cotter M, Hudlika O, Vrbova G. The effects of different patterns of muscle activity on capillary density, mechanical properties and structure of slow and fast rabbit muscles. *Pflugers Arch.* 1976;361(3):241-50.
193. Kwong WH, Vrbova G. Effects of low-frequency electrical stimulation on fast and slow muscles of the rat. *Pflugers Arch.* 1981;391:200-7.
194. Shen M, Gao J, Li J, Su J. Effect of stimulation frequency on angiogenesis and gene expression in ischemic skeletal muscle of rabbit. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87:396-401.
195. Bai H, McCaig CD, Forrester JV, Zhao M. DC electric fields induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Jul;24(7):1234-9.
196. Ferrara M. Vascular Endothelial Growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol.* 1999;237:1-29.
197. Gu J, Adair T. Hypoxia induced expression of VEGF in reversible myocardial vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1997;273:628-33.
198. Annex B, Torgan C, Lin P, Taylor D, Thompson M, Peters KG, et al. Induction and maintenance of increased VEGF protein by chronic motor nerve stimulation in skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1998;274:860-7.
199. Hang J, Kong L, Gu J, Adair TH. The VEGF gene expression is upregulated in electrically stimulated rat skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1995;269:1827-31.
200. Hudlika O, Tyler K. The effect of long term intermittent high-frequency stimulation on capillary density and fibre profiles in rabbit fast muscles. *J Physiol.* 1984;353:435-45.
201. Resch B, Gaspar R, Falkay G. Application of electric field stimulation for investigations of humans placental blood vessels *Obstet Gynecol* 2003;101(2):297-304.
202. Waters R, Rotevatn S, Li P, Annex B, Yan Z. Voluntary running induces fiber type-specific angiogenesis in mouse skeletal muscle *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;287:1342-8.
203. Badr I, Brown M, Egginton S, Hudlika O, Milkiewicz M, Verhag J. Differences in local environment determine the site of physiological angiogenesis in rat skeletal muscle. *Exp Physiol.* 2003;88:565-8.
204. Hudlika O, Dodd L, Renkin E, Gray S. Early changes in fiber profile and capillary density in long-term stimulated muscles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1982;243:528-35.
205. Brutsaert T, Gavin T, Fu Z, et al. Regional differences in expression of VEGF mRNA in rat gastrocnemius following 1 hr exercise of electrical stimulation. *BMC Physiol.* 2002;2(1):8.
206. Zhao M, Morgan P, Barker J, Yin Y, Forrester J, McCaig C. Alignment of endothelial cells in a physiological electric field: involvement of MAP kinase and PI3 kinase signalling *J Physiol* 2001;528:85.
207. Li X, Kolega J. Effects of direct current electric fields on cell migration and actin filament distribution in bovine vascular endothelial cells. *J Vascular Res.* 2002;39:391-404.
208. Amaral SL, Linderman JR, Morse MM, Greene AS. Angiogenesis induced by electrical stimulation is mediated by angiotensin II and VEGF. *Microcirculation.* 2001 Feb;8(1):57-67.
209. Sawyer P, Himmelfarb E, Lustrin I, Ziskind H. Measurement of streaming potentials of mammalian blood vessels, aorta and vena cava, in vivo *Biophys J* 1966 6:641-51.
210. Foulds IS, Barker AT. Human skin battery potentials and their possible role in wound healing. *Br J Dermatol.* 1983;109:515-22.
211. Nuccitelli R. Endogenous electric fields in embryos during development, regeneration and wound healing *Radiat Prot Dosimetry* 2003;106(4):375-83.
212. Cuzick J, Holland R, Barth V, et al. Electropotential measurements as a new diagnostic modality for breast cancer. *Lancet.* 1998;352(9125):359-63.
213. Agne J, Lorenzini S, Bechman L, Hamerski C, Casagrande R, Rodriguez C. Uso de microcorrientes en ratones Wistar con úlceras diabéticas: resultados histológicos. *Fisioterapia.* 2004;26(3):164-9.
214. Nagasaka M, Kohzuki M, Fujii T, et al. Effect of low-voltage electrical stimulation on angiogenic growth factors in ischaemic rat skeletal muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:623-7.
215. Kloth L. Electrical Stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments and clinical trials. *Int J Low Extrem Wounds.* 2005;4(1):23-44.
216. Ferroni P, Rosselli M, Guadagni F, Martini F, Mariotti S, Marchitelli E, et al. Biological effects of a software-controlled voltage pulse generator (Phyback PBK-2C) on the release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). *In Vivo.* 2005;19:949-58.

217. Schulz K, Altman D, Moher D. CONSORT 2010 Statements: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:698-702.
218. Serra L, Aracenta J, Rodríguez F. Crecimiento y desarrollo. . Estudio en Kid Krece Plus Barcelona: Masson. 2003.
219. Gallagher EJ, Bijur PE, Latimer C, Silver W. Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *Am J Emerg Med*. 2002;20(4):287-90.
220. Wagner D, Tatsugawa K, Parker D, Young T. Reliability of a visual analog scale for the assessment of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2007 8(1):27-31.
221. Radiology ESoM. MusculoSkeletal Ultrasound Technical Guidelines VI. Ankle [www.essr.org/html/img/pool/ankle.pdf](http://www.essr.org/html/img/pool/ankle.pdf) Skeletal Radiology
222. Moraes do Carmo CC, Fonseca de Almeida-Melao LI, Valle de Lemos M, Trudell D, Resnick D. Anatomical features of plantar aponeurosis: cadaveric study using ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol*. 2008;37:929-35.
223. Skovdal Rathleff M, Molgaard C, Lykkegaard Olesen J. Intra- and interobserver reliability of quantitative ultrasound measurement of the plantar fascia. *J Clin Ultrasound*. 2011;39(3):128-34.
224. Cheng J, Tsai W, Yu T, Huang K. Reproducibility of sonographic measurement of thickness and echogenicity of the plantar fascia. *J Clin Ultrasound*. 2012;40(1):14-9.
225. Menadue C, Raymond J, Kilbreath SL, Refshauge KM, Adams R. Reliability of two goniometric methods of measuring active inversion and eversion range of motion at the ankle. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006;28(7):60.
226. Lenssen AF, van Dam EM, Crijns YH, Verhey M, Geesink RJ, van den Brandt PA, et al. Reproducibility of goniometric measurement of the knee in the in-hospital phase following total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;17(8):83.
227. Boone D, et al. Reliability of goniometrical measurements. *Phys Ther*. 1978;58:1355-60.
228. Bovens A, et al. Variability and reliability of joint measurements. *Am J Sport Med*. 1990;18:58-63.
229. Hislop HJ, Montgomery J. Danniels & Worthingham. Técnicas de balance muscular. 7ª ed. Madrid: Elsevier; 1990.
230. Murphy M. Phyback PBK-2C System User Manual: Impulse Medical System; 2006.
231. R&D Systems I. Quantikine Human VEGF Immunoassay Catalog Number DVE00 SVE00 PDVE00 [catalogo en internet]. Minneapolis, United States of America <http://www.rndsystems.com/pdf/dve00.pdf>; 2007.
232. Nims R, Darbyshire J, Saavedra J, al e. Colorimetric methods for the determination of nitric oxide concentration in neutral aqueous solutions *Methods* 1995 7:48-54
233. Green L, Wagner D, Glogowski J, et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982;126:131-8.
234. Kudo P, Dainty K, Clarfield M, Coughlin L, Lavoie P, Lebrun C. Randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial evaluating the treatment of plantar fasciitis with an A North American Confirmatory Study. *J Orthop Res*. 2006;24:115-23.
235. Irving DB, Cook JL, Menz HB. Factors associated with chronic plantar heel pain: a systematic review. *J Sci Med Sport*. 2006 May;9(1-2):11-22; discussion 3-4.
236. Dubin J. Evidence based treatment for plantar fasciitis. Review of literature. *Sports Therapy*. 2007.
237. Goff JD, Crawford R. Diagnosis and treatment of plantar fasciitis. *Am Fam Physician*. 2011 Sep 15;84(6):676-82.
238. Dittardi R, Meos S, Fabris F, Gasparini G, Contri D, Medici M, et al. Validation of blood collection procedures for the determination of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) in different blood compartments. *Int J Biol Markers*. 2001;16:87-96.
239. Mohle R, Green D, Moore MA, Nachman RL, Rafii S. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:663-8.
240. Maloney JP, Silliman CC, Ambruso DR, Wang J, Tudor RM, Voelkel NF. In vitro release of vascular endothelial growth factor during platelet aggregation. *Am J Physiol*. 1998;275:1054-61.
241. Beamer B, Hettrich C, Lane J. Vascular Endothelial Growth Factor: An Essential Component of Angiogenesis and Fracture Healing. *HSS Journal*®. 2010;6(1):85-94.

242. Lamalice L, Le Boeuf F, Huot J. Endothelial Cell Migration During Angiogenesis. *Circulation Research*. 2007 March 30, 2007;100(6):782-94.
243. Xia YP, Li B, Hylton D, Detmar M, al e. Transgenic delivery of VEGF fo mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*. 2003;102:161-8.
244. Masaki I, Yonemitsu Y, Yamashita A, et al. Angiogenic gene therapy for experimental critical limb ischemia: acceleration of limb loss by overexpresion of vascular endothelial growth factor 165 but not fibroblast rowth factor-2. *Circ Res*. 2002;90:966-73.
245. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2008;1(3):165-74.
246. Dagenais S, Ogunseitan O, Haldeman S, Wooley JR, Newcomb RL. Side effects and adverse events related to intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for back and neck pain: A survey of practitioners. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Jul;87(7):909-13.
247. Yelland MJ, Del Mar C, Pirozzo S, Schoene ML. Prolotherapy injections for chronic low back pain: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1;29(19):2126-33.
248. Sheikh I, Tchekanov G, Krum D, al e. Effect of electrical stimulation on arteriogenesis and angiogenesis after bilateral femoral artery excision in the rabbot hind-limb ischemia model *Vasc Endovascular Surg*. 2005;39(3):257-65.
249. Huai B, Colin D, Forrester J, Zhao M. DC Electric fields induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arteroscler Tromb Vasc*. 2004;24:1234-9.
250. Reiser PJ, Kline WO, Vaghy PL. Induction of neuronal type nitric oxide synthase in skeletal muscle by chronic electrical stimulation in vivo. *Journal of Applied Physiology*. 1997 April 1, 1997;82(4):1250-5.
251. McMillan A, Landorf K, Gilheany M, Bird A, Morrow A, Menz H. Ultrasound guided corticosteroid injection for plantar fasciitis: a randomised controlled trial. *J Foot Ankle Res*. 2011 2011/05/20;4(1):1.
252. Porter D, Barrill E, Oneacre K, May B. The effects of durationand frequency of Achilles tendon stretching on dorsiflexion and outcome in painful heel syndrome: a randomised, blinded, control study *Foot Ankle Int*. 2002;23:619-24
253. Thomas J, Christenses J, Kravitz S, Mendicino R, Schubert J, Vanore J, et al. Clinical Practice Guideline Heel Pain Panel: The diagnosis and treatment of heel pain *Foot Ankle Surg* 2001;40:329-40
254. Cleland J, Abbot J, Kidd M, Stockwell S, Cheney S, Gerrard D, et al. Manual Physical Therapy and Exercise Versus Electrophysical Agents and Exercise in the Management of Plantar Heel Pain: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2009;39(8):573-85.
255. Winemiller MH, Billow RG, Laskowski ER, Harmsen WS. Effect of magnetic vs sham-magnetic insoles on plantar heel pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Sep 17;290(11):1474-8.
256. Radford J, Landorf K, Buchbinder R, al e. Effectiveness of low-Dye taping for the short-term treatment of plantar heel pain: a randomised trial *BMC Musculoskeletal Disord*. 2006 7:64.
257. Hyland MR, Webber-Gaffney A, Cohen L, et al. Randomized controlled trial of calcaneal taping, sham taping, and plantar fascia stretching for the short-term management of plantar heel pain. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2006;36:364-71.
258. Donley B, Moore T, Sfera J, et al. The efficacy of oral nonsteroidal anti-inflammatory medication (NSAID) in the treatment of plantar fasciitis: a randomized, prospective, placebo-controlled study. *Foot Ankle Int*. 2007;28:20-3.
259. Greve JM, Grecco MV, Santos-Silva PR. Comparison of radial shockwaves and conventional physiotherapy for treating plantar fasciitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(2):97-103.
260. Acevedo J, Beskin J. Complications of plantar fascia rupture associated with corticosteroid injection. *Foot Ankle Int*. 1998;19:91-7.
261. Yucel I, Yacini B, Dergimenci E, al e. Comparison of ultrasound-, palpation-, and scintigraphy-guided steroid injections in the treatment of plantar fasciitis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;29:695-701.
262. Cotchett M, Landorf K, Munteanu S, Raspovic A. Effectiveness of trigger point dry needling for plantar heel pain: study protocol for a randomised controlled trial. *Foot and Ankle Research*. 2011;4:5.
263. Tillu A, Gupta S. Effect of acupuncture treatment on heel pain due to plantar fasciitis *Acupunct Med* 1998 16 (2):66-8
264. Perez-Millan R, Foster L. Low frequency electroacupuncture in the management of refractory plantar fasciitis *Med Acupunct* 2001 13(1):1-6.

265. Aksahin E, Dogruyol D, Yuksel HY, Hapa O, Dogan O, Celebi L, et al. The comparison of the effect of corticosteroids and platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of plantar fasciitis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2012 Jun;132(6):781-5.
266. DiGiovanni B, Nawoczinski D, Malay D, et al. Plantar fascia-specific stretching exercise improves outcomes in patients with chronic plantar fasciitis. A prospective clinical trial with two-year followup. *J Bone Joint Surg.* 2006;88-A:1775-81.
267. Karabay N, Toros T, Hurel C. Ultrasonographic evaluation in plantar fasciitis. *J Foot Ankle Surg.* 2007 Nov-Dec;46(6):442-6.
268. Ragab EM, Othman AM. Platelets rich plasma for treatment of chronic plantar fasciitis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2012 Aug;132(8):1065-70.
269. Ambrosio F, Wolf SL, Delitto A, Fitzgerald K, Badylak S, Boninger M, et al. The Emerging Relationship Between Regenerative Medicine and Physical Therapeutics. *Physical Therapy.* 2010;90(12):1807-14.



## ***10. ANEXOS*** ◆

## Anexo 1. Informe del Comité ético de investigación clínica.



Hospital Clínico San Carlos



Informe Dictamen Protocolo Favorable  
Otros Estudios

C.P. - C.I. 11/092-E

11 de marzo de 2011

CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DÑA M<sup>a</sup> DEL MAR GARCÍA ARENILLAS, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.

#### CERTIFICA

Que en el estudio titulado: ***"Eficacia de los impulsos eléctricos de bajo voltaje (PBK-2C) en la fasciosis plantar"*** con código Interno: 11/092-E.

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Pedro Chana Valero**, de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid, como Investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid, a 11 de marzo de 2011



Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC - Hospital Clínico San Carlos

## **Anexo 2. Consentimiento informado.**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**Título del protocolo: Aplicación impulsos eléctricos de bajo voltaje (PBK-2C) en la evolución clínica de la Fasciosis plantar.**

Investigador principal: .....

Sede donde se realizará el estudio: Clínica Universitaria de Podología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme este impreso de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

### **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La fasciosis plantar, o como comúnmente se conoce, la fascitis plantar constituye un importante problema de salud con cada vez más consecuencias sociales y económicas. Se define como dolor en la planta del pie, sobretudo en el talón a los primeros pasos de la mañana y al caminar tras largos periodos de reposo. Las molestias son debidas a la alteración de la fascia plantar, estructura que está situada en la planta del pie que va desde el talón a los dedos. Los pacientes con fasciosis plantar son el 15% de todas las consultas del pie que acuden al médico. El intenso dolor localizado en el talón y las molestias que produce alteran con gravedad el día a día del paciente que lo sufre. A día de hoy aún se sigue estudiando cuales son las causas que la provocan lo que dificulta el desarrollo de un tratamiento que nos ayude a resolverla. Esta situación nos obliga a realizar este estudio con el fin de desarrollar nuevas vías de tratamiento para mejorar el abordaje, la comprensión y el propio tratamiento de la fasciosis plantar.



## OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

- Evaluar el efecto clínico del aparato conocido como PhyBack (PBK-2C) sobre la fascia plantar en pacientes diagnosticados de fasciosis plantar comparados con placebo.
- Determinar el efecto del óxido nítrico producido por la acción del PhyBack (PBK-2C) sobre la fasciosis plantar.
- Determinar el efecto del factor de crecimiento endotelial vascular producido por la acción del PhyBack (PBK-2C) sobre la fasciosis plantar.

## BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que tras la aplicación del aparato conocido como PhyBack (PBK -2C) se produce un aumento de óxido nítrico y factor de crecimiento endotelial vascular en un medio seguro.

Estas sustancias están íntimamente relacionadas con el proceso de Angiogenesis. La Angiogenesis es un proceso natural, propio del cuerpo humano, que ayuda a recuperarlo de las lesiones que pueda tener, en nuestro caso de las lesiones sufridas en la fascia plantar, sobretodo en el área localizada en el talón.

Con este estudio se pretende acelerar la angiogénesis en la fascia plantar y de este modo resolver los problemas y las molestias producidas por la fasciosis, como son el dolor a los primeros pasos de la mañana, el dolor tras largos periodos reposo, la limitación de la movilidad del pie, las alteraciones y las compensaciones que obliga a realizar durante la marcha y las consecuencias negativas que pueda tener sobre las actividades de la vida diaria y del trabajo.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido y optimizar el tratamiento de pacientes que sufran de fasciosis plantar, disminuyendo el tiempo de recuperación, costes y esfuerzo.

## PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos y se obtendrán muestras de sangre venosa. Se procederá a incluirle en uno de los grupos de estudio y según el grupo al que pertenezca recibirá la aplicación de PhyBack 2-C o placebo más la aplicación tratamiento conservador tradicional. El tratamiento tradicional de la fasciosis plantar consiste en una tabla de estiramientos de la pierna y el pie, trabajo de terapia manual sobre la pierna y el pie y en el caso de que se estime oportuno el uso de plantillas ortopédicas. Placebo quiere decir que se simulará la aplicación de corriente (colocación de electrodos, encendido del aparato) pero en ningún caso el dispositivo emitirá señal eléctrica alguna.

## RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

- La primera implica:

El primer día se procederá a la recogida de datos clínicos que consisten en: peso, altura, dolor en el talón, movilidad del tobillo y pie, ecografía de la fascia plantar, y una toma de sangre.

Posteriormente se aplicará el PBK-2C o placebo por un periodo de 4 semanas.

Durante la primera semana se aplicará el Phyback (PBK-2C) 5 días seguidos. Se tomará una segunda muestra de sangre y se volverán a recoger los datos clínicos al final de la primera semana.

Las tres semanas restantes de aplicará 3 días en semana (lunes, miércoles y viernes).

Posterior a la aplicación del PBK-2C se puede presentar enrojecimiento de la zona.

- La segunda parte del estudio implica:

A los 30 días se le volverá a extraer sangre y se procederá a una nueva recogida de datos clínicos.

- La última parte fase del estudio será a los 3 y 6 meses, momento en el que se le volverán a tomar muestras de sangre y volverán a recoger los datos clínicos.

Durante el primer mes, todos los pacientes independientemente del grupo al que estén asignados recibirán una vez a la semana tratamiento conservador consistente en una tabla de estiramientos, medidas de higiene postural y del calzado y técnicas de terapia manual dirigida a la normalización del tono muscular de la pierna mientras se le aplica el PBK en la fascia plantar.

En estudios anteriores no se ha descrito ningún caso de efecto adverso o secundario, no obstante puede haber efectos secundarios por la aplicación del PhyBack-2C que nosotros desconozcamos. También puede haber riesgos impredecibles que escapan a nuestro conocimiento. En el caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

## ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores con arreglo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD 15/1999, de 13 de diciembre).

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

La utilización de los datos que estos estudios aporten tiene como fin exclusivo la investigación de la eficacia terapéutica del uso del PhyBack-2C en pacientes diagnosticados de Fasciosis Plantar. Los resultados se comunicarán en los medios habituales de difusión científica, incluyendo presentaciones orales o en formato póster en Congresos, Jornadas u otras reuniones de interés científico; publicaciones técnicas y otros medios de divulgación profesional, salvaguardando siempre la intimidad del paciente y sus procesos patológicos conocidos.

Los datos de los pacientes recogidos en el presente estudio serán manejados por un equipo de investigadores cuyo investigador principal es el Prof. Dr..... Estos datos están sometidos a la legislación reguladora por Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre y a ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

**Firma del participante**

**Fecha**

**Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

**Firma del investigador**

**Fecha**

## CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

**Título del protocolo:** Aplicación impulsos eléctricos de bajo voltaje (PBK-2C) en la evolución clínica de la Fasciosis plantar.

Investigador principal: .....

Sede donde se realizará el estudio: Clínica Universitaria de Podología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Firma del participante**

**Fecha**

GRUPO: Fecha inicio :  
Nº HISTORIA: Nombre y Apellidos :

SEXO:  
EDAD:

	EVA (0-10) PRIMEROS PASOS	EVA (0-10) TRAS REPOSO	DOLOR PALPACION FASCIA PLANTAR	GONIOMETRIA FLEXION DORSAL TOBILLO CON RODI- LLA ESTIRADA.	GONIOMETRIA FLEXION DORSAL TO- BILLO CON RODILLA DOBLADA.	ECOGRAFIA	PESO ( Kg )	ALTURA ( cm )	IMC ( Índice Masa Coporal )
	AFFECTO	AFFECTO	AFFECTO	PASIVO	PASIVO	AFFECTO			
DIA 1				ACTIVO	ACTIVO	SANO			
DIA 5									
DIA 30									
3º MES									
6º MES									
	DIA 1		DIA 5		DIA 30				
	t=0	t=20	t=0	t=20	t=0	t=20			
Extracción rango 2TUBOS									
Extracción rango 2TUBOS									
Extracción rango 2TUBOS									

APLICACIÓN PRK	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES
Día 1º y 2º semana					
Aplicar día 1º y 5 días:					
En 2ª semana aplicar día 1º y 3 días alternos.					
En 3ª semana aplicar día 1º y 3 días alternos.					
En 4ª semana aplicar día 1º y 3 días alternos.					

ESTILO DE VIDA: Sedentario / Activo / Deportista  
TIPO FASCIOSIS: Aguda / Recidiva/Crónica  
TRATAMIENTO PREVIO: SI / NO

Anexo 3. Tabla recogida datos.

#### **Anexo 4. Codificación alfanumérica**

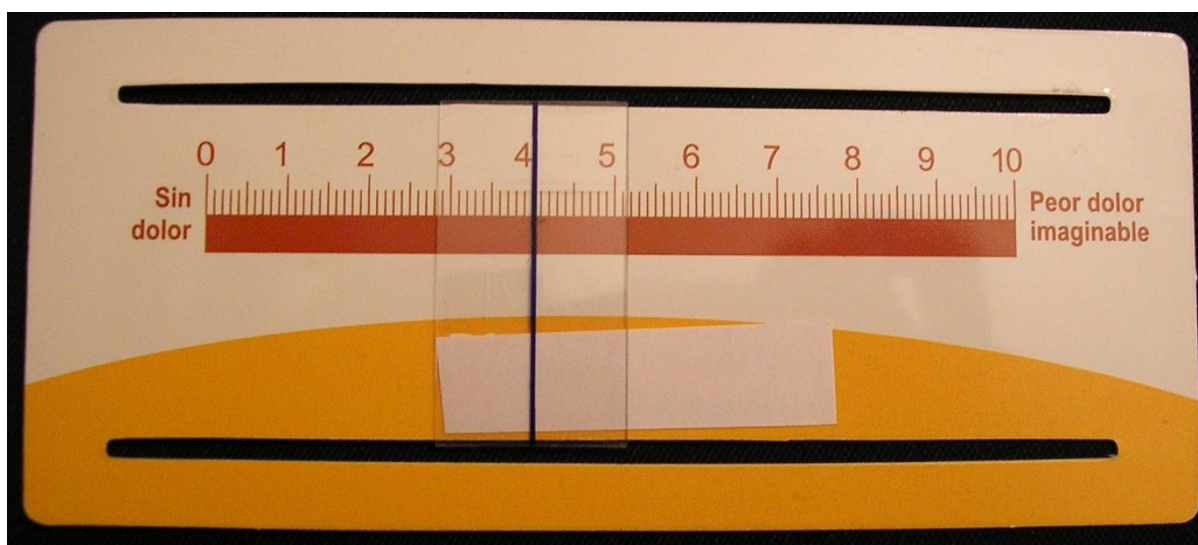
0	H
1	K
2	J
3	W
4	F
5	M
6	L
7	N
8	P
9	Q

## Anexo 5. Escala de valoración del dolor

Anverso



Reverso





## Anexo 6. Tabla de números aleatorios

124	158	192	174	173
197	199	112	167	124
121	152	102	182	164
146	170	103	144	136
103	134	182	130	103
192	109	162	126	142
147	158	104	158	180
142	160	168	151	196
107	194	168	171	198
134	115	161	177	107
104	126	121	200	176
199	162	117	168	140

## Anexo 7. Numeración de los tubos

	<b>Pre</b>		<b>Post</b>
<b>Día 1</b>	01		02
<b>Día 5</b>	03		04
<b>Día 30</b>	05		06

## Anexo 8. Protocolo tratamiento conservador.

### 1.- Estiramiento de gemelos.

El estiramiento es una técnica que tiene como finalidad ayudar a la relajación del músculo. Nunca debe producirle dolor. Para realizar este ejercicio, debe encontrarse sentado en el suelo con la espalda correctamente apoyada en la pared. Coloque una sábana, toalla y algo ligeramente rígido en el inicio de los dedos del pie, y comience a tirar de los dedos del pie hacia usted, manteniendo siempre el talón apoyado en el suelo. Comenzará a sentir tensión en la parte posterior de la pierna, es decir, los gemelos. Cuando note esa tensión, deberá mantener la posición alcanzada unos 20-30 segundos, momento en el cual, el músculo se relajará y dejará de notar tensión. Cuando eso ocurra, deberá volver a tirar de los dedos hacia usted, para buscar un segundo punto de tensión que volverá a mantener unos 20-30 segundos. Cuando ese segundo punto vuelva a relajarse, repetiremos la técnica una tercera vez, alcanzando un tercer punto de tensión que mantendremos otros 20-30 segundos.

Frecuencia: dos veces al día.

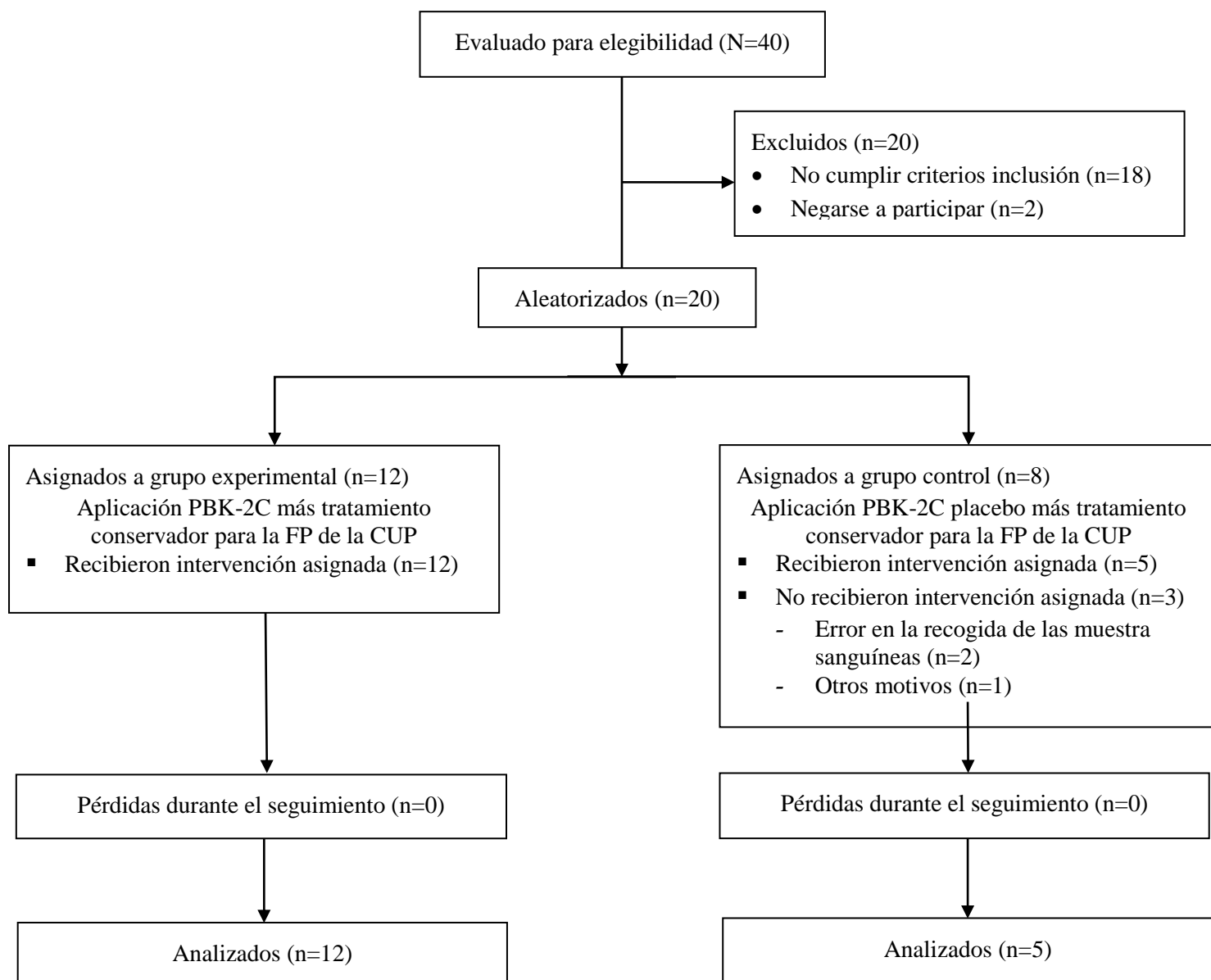
Serie: Tres puntos de tensión.

Mantenimiento: Cada arco de tensión deberá ser mantenido 20 y 30 segundos.



## Anexo 9. Diagrama de flujo.

El diagrama de flujo resultante fue el siguiente:



## ***11. RESUMEN INGLÉS*** ♦

## INTRODUCTION

Plantar Fasciosis (PF) is the most common cause of heel pain <sup>5, 8, 11</sup>, representing 10% to 15% of all patients with heel pain that need medical assistance in the United States <sup>4, 30, 31</sup>, with over 2 million cases per year <sup>9, 36, 41</sup>. PF is a common condition in athlete runners <sup>9, 21, 22, 24</sup>, in non-athletes whose professions require long periods of standing with weight-bearing <sup>2, 9, 17</sup>, and in subjects with inflammatory arthritis <sup>10, 16</sup>. Approximately 10% to 20% of the population will suffer it once during their lifetime <sup>4, 5, 36</sup>. It is considered a multifactorial disease secondary to diverse risk factors such as anatomy, biomechanics and environment, and generally characterized as a due-to-overuse syndrome <sup>4, 9, 40</sup>.

The difficulty in understanding this musculoskeletal disorder has led to changes in its pathophysiology, diagnosis and nomenclature <sup>4, 9, 26, 46, 47</sup>, causing a lack of a well-defined effective therapeutic intervention. In 1999 Atkins et al. identified 36 different approaches – 28 conservative and eight surgical without any of them being of reference. A decade later Van de Water et al. affirmed that there is still no consensus on specific strategies for PF treatment <sup>48</sup>. For this reason, we consider it appropriate to open new investigation routes that may clarify some of these questions.

Angiogenesis is a complex process in which inactive blood vessels generate new ones <sup>34</sup>. Stimulation of microcirculation leads to formation of new blood vessels, thereby the modulation of new blood vessel formation, and the consequent vascular increment could offer a novel treatment route for musculoskeletal disorders <sup>15, 19, 53</sup>. Certain growth factors such as Vascular Endothelial Growth Factor <sup>23</sup> can stimulate endothelial cells and therefore promote angiogenesis <sup>1, 3, 18, 20, 25, 51-53</sup>.

Kanno et al. in 1999 established a simple and practical procedure to promote angiogenesis using electrical stimulation (ES) of cells in vitro <sup>20</sup>. A number of subsequent trials suggested that ES through low voltage impulses may be a novel method for augmenting de novo synthesis of angiogenic factors in muscle, inducing regional angiogenesis (VEGF-mediated), and restoring blood flow in ischemic muscles <sup>18-20, 44, 52</sup>.

Ferroni et al. conducted the first pilot study in 2005 aimed at verifying whether the biomedical device PhyBack PBK-2C, which allows the application of software-controlled ES, may result in the release of circulating VEGF in patients with peripheral vascular disease. Their findings suggest this device as a new, safe and non-invasive method of producing VEGF directly or induced by nitric oxide <sup>14</sup>(NO).

This makes us believe that ES may have potential physiological and clinical benefits in PF treatment as myxoid degeneration, loss of normal elasticity in fascia insertion, impaired nociceptor physiology, collagen necrosis, fibroblastic hyperplasia, and matrix calcification have been reported as histopathological findings <sup>4, 9, 26, 46, 47</sup>. Based on these considerations, a clinical trial was designed aimed at verifying whether the application of a software-controlled ES (Phyback PBK-2C) may result in the release of circulating VEGF in patients with PF and its relationship with the clinical outcomes observed.

## **HYPOTHESIS**

The application of ES through voltage impulses controlled by software (PBK-2C) is an effective method for PF treatment when compared to standard treatment.

## **OBJECTIVES**

### *PRIMARY*

1. To evaluate the effectiveness of a software-controlled voltage pulse generator intervention in the treatment of plantar fasciosis through biological outcomes:
  - 1.1 Analytical determination of the release of circulating VEGF secondary to PhyBack PBK-2C application and its effects.
  - 1.2 Analytical determination of the release of NO secondary to PhyBack PBK-2C application and its effects.

### *SECONDARY*

2. To analyze the evolution of the clinical outcomes during the study through:
  - 2.1 Pain evolution evaluated via Visual Analogic Pain Scale.
  - 2.2 Ankle joint mobility via goniometric measurement.
  - 2.3 Plantar fascia thickness evaluated via echography.
3. To evaluate possible correlations between clinical and biological outcomes.
4. To evaluate the persistence of clinical changes at 3 and 6 months after treatment.

## METHODS

A prospective, patient-blinded, sham-controlled, randomized clinical trial was carried out to demonstrate the efficacy of ES(Phyback PBK-2C) in subjects diagnosed with PF according to clinical <sup>32</sup> and ultrasonography criteria <sup>33</sup>. This trial was carried out in the University Podiatry Clinic (UPC) of the University Complutense of Madrid (UCM), Spain, and was approved by the Clínico San Carlos Hospital ethical committee, Madrid, Spain, before patient enrollment.

20 patients were recruited for study with a time trial between March 2011 and December 2012. Before enrolment, participants gave written informed consent before any study inclusion procedures were performed. This study was carried out following CONSORT regulations <sup>43</sup>. Participants satisfied the eligibility criteria if they were aged over 18 years, with a history of inferior heel pain for at least 8 weeks before enrolment with pain at first steps in the morning, pain on return to weight-bearing following rest, pain on palpation of the medial calcaneal tubercle or the proximal plantar fascia, and a plantar fascia sagittal thickness of  $\geq 4.0$ mm measured by ultrasonography. Participants were also considered for the study if they agreed not to begin any other therapy during the study period without informing the study investigator. They also had to be interested in participating in the study, willing to comply with the study protocol, and able and willing to complete the treatment protocol. All participants had to voluntarily sign and date an informed consent form, approved by the Clínico San Carlos Hospital ethical committee, Madrid, Spain prior to any participation.

Subjects were excluded from the study if they presented any of the following exclusion criteria: presence of systemic, degenerative, neurological and sensitive diseases that can affect the ankle and foot; presence of morpho-functional disorders that may have an impact on ankle and foot; bilateral PF; having received any type of PF treatment in the last three months before enrollment; any condition in which the use of electrotherapy is contraindicated; and any coagulation and/or platelet disorder. The scientific basis for inclusion criteria were based on the literature's most relevant clinical guidelines <sup>32, 33</sup> and exclusion criteria was chosen carefully to avoid patient selection bias.



Participants meeting inclusion criteria and without exclusions were prospectively randomized according to a computer randomized number sequence that was generated immediately after a patient was included – depending on whether the number was even or uneven patients were allocated to the experimental or control group, respectively. The resulting sample consisted of 20 randomized patients, 12 distributed in the experimental group and eight in the control group.

ES was applied through a biomedical device (PhyBack PBK-2C, Lawrence Medical Device, Bologna, Italy) that consists of a software-controlled ES with two independent channels. PhyBack PBK-2C does not use currents at all – it uses very short voltage impulses that produce specific pulse patterns. The extremely short (billionths of a second) pulse patterns' stimulus frequency, width, strength, and timing characteristics are software controlled according to the program used and to the patient's response. In this study a generic care program for foot and ankle was applied with 1-110Hz stimulus frequency, 1-40 $\mu$ S pulse width, and 30-200V stimulus strength (100 $\mu$ A max).

PhyBack PBK-2C standard protocol design is composed of five consecutive applications the first week followed by nine alternate applications with an approximate duration of 4 weeks (26 days), based on PhyBack PBK-2C procedure guide <sup>35</sup>. Experimental group patients received active ES, whereas the control group received sham ES with no output current. For the study (Kendall Arbo H92SG, Tyco Healthcare, Donau, Germany) disposable electrodes with special hydrogel, foam material, snap-on adaptor, and a size of 48x34mm were used per day and patient, guaranteeing an optimal contact with the skin. Four electrodes were placed surrounding the plantar fascia.

Blood samples were collected at day 1, day 5 and on the last day of the trial (day 26). Blood withdrawal was conducted immediately before and immediately after every ES application. This procedure was carried out complying with aseptic environment conditions in a surgical cabinet of the University Podiatry Clinic (UPC) of the University Complutense of Madrid, Spain. Each patient was placed in an adaptable chair in a comfortable supine posture. ECG electrodes were placed in the PF-diagnosed foot following the PhyBack manual's procedure. Afterwards, a venous catheter was placed. Before initiating ES, a total of 6ml of venous blood was obtained and dispensed into two previously labeled and encoded hematology tubes of 3ml each (K2E BD

Vacutainer, Plymouth, UK). Immediately after ES, a second blood sample was obtained following the same previous protocol. All blood samples were collected in duplicate.

All encoded blood samples were processed in the Pharmacology department of the University Complutense of Madrid, Spain. Samples were centrifuged for 15 minutes at 1000 x g (times gravity) within 30 minutes of collection, afterwards plasma was aliquoted using micropipettes into 1.5 milliliter Eppendorf safe-lock labeled and encoded tubes (Eppendorf, Hamburg, Germany) and stored at -80°C until processing. A total of 204 blood samples were obtained.

During the trial, participants of both groups received the standard conservative treatment for plantar fasciosis of the Clinic of Podiatry of the University Complutense of Madrid, Spain. This was done to ensure appropriate ethical management of participants so that the trial better represented normal clinical practice, where patients are likely to be advised to use a basic physical therapy routine <sup>32</sup>.

#### *Clinical and laboratory data*

All patient data were included in a codified history including personal and relevant data for the study (age, sex and PF evolution time), physical examination (height, weight and Body Mass Index (BMI)) and clinical outcomes (heel pain, ankle dorsiflexion mobility and plantar fascia thickness). Clinical outcomes were evaluated at the beginning and at the end of the intervention with a 3- and 6-months follow-up.

VEGF plasma levels were measured through quantitative analysis of enzyme-linked immunosorbent assay kit (ELISA KIT, R&D Systems Inc., Minnesota, USA) following the manufacturer's instructions <sup>23, 38</sup>. Using a microplate reader at 450nm, with the correction wavelength set at 540nm, a correlation coefficient curve of R=0.998 was obtained. The test's limit detection was 8pg/mL. VEGF samples were assayed in duplicate and those showing values above the standard curve were re-tested with appropriate dilutions.

The magnitude of heel pain at first steps in the morning and on return to weight-bearing following rest was measured by a 10-cm visual analog pain scale anchored by the terms of “no pain” and “worst pain”. Ankle dorsiflexion mobility was measured with the patient in prone position using a standard goniometer, active and passive

gastro-soleus and isolated soleus mobility was measured three times every evaluation. Non-weight-bearing sagittal sonograms of the plantar fascia insertion were acquired with a variable-frequency 7.5-12 MHz linear array transducer (ESAOTE, MyLab gold 25 model, Genova, Italy) and coupling gel. Subjects were positioned prone with their ankle in neutral (0° of dorsiflexion and plantar flexion) following European musculoskeletal ultrasound technical guidelines <sup>39</sup>.

The sagittal thickness of the proximal insertion of the plantar fascia was measured at a standard reference point of 5mm from the insertion, at the anterior aspect of the inferior border of the calcaneus <sup>6</sup>. The bias and limits of agreement for repeated measurements of fascia thickness using this technique are  $0.01 \pm 0.06\text{cm}$  <sup>45</sup>.

#### *Sample size*

Prospective sample size calculation for our primary outcome, from 120 duplicate VEGF plasma samples from 10 subjects through a pilot study due to the lack of studies to compare, indicated that five participants in the control group and that 10 participants in the experimental group would provide 80% power to detect a minimal importance difference of 0.01 plasma VEGF levels (pg/mL) with the quantitative analysis of enzyme-linked immunosorbent assay kit <sup>23</sup> (SD 0.006,  $\alpha=0.05$ , 0% loss to follow up).

#### *Statistical methods*

Primary outcomes were VEGF plasma levels measured before treatment between groups (t=0min), and after treatment between groups (t=20min) in three different time assessments during the study protocol (at days 1, 5, and 26), and differences before and after treatment for each group separately. Secondary outcomes were clinical outcomes (heel pain and plantar fascia thickness) between groups measured before and after intervention and in a 3- and 6-months follow-up. Associations between clinical and laboratory data were also evaluated. Statistical analyses were done via IBM SPSS software v19.0. Continuous variables were described using mean and standard deviation if normal and median, and percentile rank if not. Variable normality was found using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests.

Categorical variables were measured by percentages. Primary outcomes were tested using the Paired t-test and for secondary outcomes between groups Student t-test were made if the continuous variables were normal, by Mann-Whitney U-if not and by Chi square if categorical.

The exploratory analysis of association between variables was performed by Pearson correlation coefficient if normal distribution and Spearman Rho if not. For all these tests significant differences at  $P < 0.05$  are assumed for a confidence level of 95%.

## RESULTS

### *Demographics and clinical comparison of study groups*

Of 40 participants screened for eligibility, 20 did not meet the enrollment criteria. A total of 20 participants were enrolled in the preliminary results of the trial and randomized into two groups (12 experimental, eight controls). Finally, three patients were excluded from the control group. Results showed no statistical significant differences between groups at baseline characteristics in the clinical trial population.

### *Primary outcomes*

No significant differences were observed between groups before PhyBack PBK-2C application ( $T=0\text{min}$ ) VEGF plasma levels at any of the intervention days. Significant differences were observed between groups after ( $T=20\text{min}$ ) PhyBack PBK-2C application at day 1 plasma levels ( $P=0.045$ ), but no differences were observed at day 5 or at day 26 (4 weeks). In relation with primary VEGF plasma levels per groups, significant differences were observed between previous ( $T=0\text{min}$ ) and post ( $T=20\text{min}$ ) PhyBack PBK-2C application at day 1 ( $P=0.002$ ), day 5 ( $P=0.012$ ) and at 4 weeks ( $P=0.034$ ) for the experimental group. No significant differences were observed for the control group.

No significant results were observed between groups at previous ( $T=0\text{min}$ ) NO levels at any of the intervention days, and no significant results were observed between groups in NO levels after ( $T=20\text{min}$ ) PhyBack PBK-2CA application at any of the intervention days. In relation with primary NO levels per groups significant differences were observed between previous ( $T=0\text{min}$ ) and post ( $T=20\text{min}$ ) PhyBack PBK-2C application at day 5 ( $P=0.005$ ). No significant differences were observed at day 1 or 26 for the experimental group or at any intervention day for the control group.

### *Secondary outcomes*

In relation with clinical outcomes between groups, plantar fascia thickness and pain at first steps in the morning reduction favored the experimental group by -0.65mm ( $P=0.015$ ) and a -2.5 point reduction ( $P=0.048$ ), respectively, at the end of the intervention. No significant differences were observed between groups at 3- and 6-months follow-up. No significant differences were observed in relation with passive and active ankle dorsiflexion mobility during treatment and at 3- and 6-month follow-up.

Significant correlations were reported between plantar fascia thickness reduction at the end of the intervention and VEGF plasma levels increase after PhyBack PBK-2C application at day one (-0.63,  $P=0.028$ ), and at day 26 (-0.62,  $P=0.030$ ) for the experimental group, but no correlations were reported at day five or for heel pain. No significant results were obtained for the placebo VEGF increase and clinical outcomes correlation during the intervention or at the follow-up.

## **DISCUSSION**

If we compare VEGF plasma levels between groups after ES application, we observe that there are significant differences between groups only on day 1, existing an VEGF increase favoring experimental group, confirming previous clinical trials, such as those performed by Zhao <sup>52</sup> that demonstrated in a preclinical research framework that ES influences VEGF in cell behavior stimulating VEGF production. To discuss this relevant result we have to remember that it's an analytic determination measured in three different time assessments so it would have been reasonable to expect the same results for the three evaluations. In addition, the measurement of serum samples was avoided since they present a risk of measurement error <sup>28</sup> discarding potential errors in VEGF assays. The ES target via PhyBack PBK-2C is to stimulate and accelerate the body's own repair mechanism, so if the application at day one has a local tissue response, it is possible that future stimuli will not have the same effect because it is already activated. Another possibility is that the VEGF increase was not homogeneous for all subjects, as we can deduce from the dispersion observed in the experimental IQR after ES, suggesting that not all patients benefit from ES in the same way, but

results also show a significant VEGF increase for the experimental group confirming that ES is effective in releasing VEGF for the same subjects in three different time assessments (day 1, 5, and 26). Lastly, another factor that could have influenced the VEGF results is the established intervention protocol of 4 weeks. If we compare our data to the only study that has applied ES via PhyBack PBK-2C to nine patients with dystrophic ulcers conducted by Ferroni et al. <sup>14</sup>, which obtained a maximum peak of VEGF increase at 10 minutes of ES that then returned to baseline levels progressively suggesting that VEGF increase is limited in time. So it is possible that our results were conducted in a descending curve affecting VEGF values and dispersion. In relation with Ferroni's et al. study, even though they explain that ES application time is 20 minutes they only apply it for 10 minutes so VEGF values at t=20 minutes cannot be compared, they also leave unexplained their limit of threshold, location of electrodes, and only applied ES in a one day stimulation so no conclusions can be made regarding PhyBack PBK-2C 4 week standard protocol. Despite differences, both trials report VEGF augmentation after ES application, confirming previous clinical trials that demonstrated that VEGF obtained in vivo and in vitro induces and promotes growth of vascular endothelial cells <sup>3, 12-14, 25, 27</sup>. This suggests that ES application via PhyBack PBK-2C has an equivalent efficacy to any other ES application device in releasing local VEGF but with no pro-inflammatory or other adverse effects <sup>14</sup>. Pro-inflammatory adverse effects are frequently highlighted in the most common therapeutic attempts to deliver VEGF <sup>7, 29, 42, 49, 50</sup>, which also have the disadvantage of being invasive, expensive and pose a risk of producing side effects <sup>37</sup>.

Regarding secondary outcomes, pain and plantar fascia thickness improved for both groups at the end of the intervention, and significant results were reported for plantar fascia sagittal thickness and reduction in pain at the first steps in the morning between groups at the end of intervention. At a 3- and 6-months follow-up, clinical outcomes continued improving but without significant results between groups probably due to the good results observed in the control group. No relevant clinical improvement was reported for ankle dorsiflexion mobility between groups or per groups at the end of the intervention or at 3- and at 6-months follow-up. In conclusion, our results suggest that patients that underwent ES (experimental group) improved of pain and plantar fascia thickness quicker and better at the end of intervention (4 weeks) compared to the control group. The also suggest that the clinical improvement could be related to the

body's own healing process activation. This tissue repair process is corroborated by significant local VEGF increase at three different temporal assessments for the experimental group, and by correlations reported between plantar fascia sagittal thickening reduction measured by ultrasonography at day 30 and the local VEGF increase reported at day 1 (-0.63,  $P=0.028$ ), and at day 30 (-0.62,  $P=0.030$ ), respectively, for the experimental group.

## CONCLUSIONS

1. PhyBack PBK-2C application produces an increase in VEGF plasma levels at the first day of ES when comparing results between groups, and in addition it produces a significant increase in VEGF plasma levels in the experimental group in all the evaluation days.
2. PhyBack PBK-2C application does not produce an increase in NO plasma levels when comparing results between groups or per groups.
3. There's a significant reduction of pain at first steps in the morning that favors the experimental group when comparing between groups after intervention.
4. There's a significant reduction of plantar fascia thickness that favors the experimental group when comparing between groups after intervention.
5. A correlation exists between VEGF plasma increase conducted at day one and at day 30 and the plantar fascia reduction obtained at the end of the intervention (day 30) for the experimental group.
6. No significant differences exist between groups regarding pain, plantar fascia thickness and ankle mobility at 3-months follow-up.
7. No significant differences exist between groups regarding pain, plantar fascia thickness and ankle mobility at 6-months follow-up.

## Reference List

1. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. *The Journal of surgical research*. 2009;153:347-358.
2. Bartold S. The plantar fascia as a source of pain-biomechanics, presentation and treatment. *Bodywork and movement therapies*. 2004;214-226.
3. Beamer B, Hettrich C, Lane J. Vascular Endothelial Growth Factor: An Essential Component of Angiogenesis and Fracture Healing. *HSS Journal*®. 2010;6:85-94.
4. Buchbinder R. Clinical Practice, Plantar Fasciitis. *N Engl J Med*. 2004;350:2159-2166.
5. Crawford F, Thompson C. Interventions for treating heel pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD000416.
6. Cheng J, Tsai W, Yu T, Huang K. Reproducibility of sonographic measurement of thickness and echogenicity of the plantar fascia. *J Clin Ultrasound*. 2012;40:14-19.
7. Dagenais S, Ogunseitán O, Haldeman S, Wooley JR, Newcomb RL. Side effects and adverse events related to intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for back and neck pain: A survey of practitioners. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:909-913.
8. DeMaio M, Payne R, Mangine R, Dres D. Plantar Fasciitis. *Orthopaedics*. 1993;16:1153-1162.
9. Dyck D, Boyajian-O'Neill L. Plantar Fasciitis. *Clin J Sport Med*. 2004;14:305-309.
10. El Hassani S, Sawsen M, Radouane N, Hajjaj-Hassouni N. Heel pain in reumatology outpatients: a review of 100 cases. *Joint Bone Spine*. 2002;69:234-235.
11. Ellenberg D, Azar DT, Hallak JA, et al. Novel aspects of corneal angiogenic and lymphangiogenic privilege. *Prog Retin Eye Res*. 29:208-248.
12. Ferrara N, Gerber H, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Med*. 2003;9:666-669.
13. Ferrara N, Hillan K, Gerber H, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:391-400.
14. Ferroni P, Rosselli M, Guadagni F, et al. Biological effects of a software-controlled voltage pulse generator (Phyback PBK-2C) on the release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). *In Vivo*. 2005;19:949-958.
15. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995;1:27-31.
16. Gerster J. Plantar fasciitis and Achilles tendinitis among 150 cases of seronegative spondylarthritis. *Rheumatol Rehabil*. 1980;19:218-222.
17. Hill J, Cutting P. Heel pain and bodyweight. *Foot Ankle*. 1989;9:254-256.
18. Huai B, Colin D, Forrester J, Zhao M. DC Electric fields induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arterioscler Tromb Vasc*. 2004;24:1234-1239.



19. Hudlicka O, Brown MD. Adaptation of Skeletal Muscle Microvasculature to Increased or Decreased Blood Flow: Role of Shear Stress, Nitric Oxide and Vascular Endothelial Growth Factor. *Journal of Vascular Research*. 2009;46:504-512.
20. Kanno S, Oda N, Abe M, et al. Establishment of a simple and practical procedure applicable to therapeutic angiogenesis. *Circulation*. 1999;99:2682-2687.
21. Karr S. Subcalcaneal heel pain. *Orthop Clin North Am*. 1994;25:161-175.
22. Kibler WB, Goldberg C, Chandler TJ. Functional biomechanical deficits in running athletes with plantar fasciitis. *Am J Sports Med*. 1991;19:66-71.
23. Kit RHVE. *User Manual RayBio Human VEGF ELISA Kit Protocol*. 2010.
24. Kwong DK, Kay D, Voner RT, White MW. Mechanics and pathomechanics of treatment. *Clin Sports Med*. 1988;7:119-127.
25. Lamalice L, Le Boeuf F, Huot J. Endothelial Cell Migration During Angiogenesis. *Circulation Research*. 2007;100:782-794.
26. Lemont H, Ammirati K, Usen N. Plantar Fasciitis A degenerative process ( FASCIOSIS ) without inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2003;93:234-237.
27. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246:1306-1309.
28. Maloney JP, Silliman CC, Ambruso DR, Wang J, Tudor RM, Voelkel NF. In vitro release of vascular endothelial growth factor during platelet aggregation. *Am J Physiol*. 1998;275:1054-1061.
29. Masaki I, Yonemitsu Y, Yamashita A, et al. Angiogenic gene therapy for experimental critical limb ischemia: acceleration of limb loss by overexpression of vascular endothelial growth factor 165 but not fibroblast growth factor-2. *Circ Res*. 2002;90:966-973.
30. Mc Bride AJ. Plantar Fasciitis. *Instr. Course Lect*. 1984;33:278-282.
31. Mc Carthy DJ, Gorecki GE. The anatomical basis of inferior calcaneal lesions: a cryomicrotomy study. *J Am Podiatry Assoc*. 1979;69:527-536.
32. Mc Poil TG, Martin R, Cornwall MW, Wukich DK, Irrgang JJ, Godges JJ. Heel pain--plantar fasciitis: clinical practice guidelines linked to the International Classification of Function, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2008 Apr;38:A1-18.
33. McMillan AM, Landorf K, Barret JT, Menz H, Bird A. Diagnostic imaging for chronic plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res*. 2009;2:32.
34. Milkiewicz M, Hudlicka O, Brown MD, Silgram H. Nitric oxide, VEGF, and VEGFR-2: interactions in activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:336-349.
35. Murphy M. *Phyback PBK-2C System User Manual*. Impulse Medical System; 2006.

36. Ogden J, Alvarez R, Levitt R, al e. Shockwave therapy ofr chronic proximal plantar fasciitis. *Clin Orthop*. 2001;387:47-59.
37. Patterson C, Runge M. Therapeutic Angiogenesis. The new Electrophysiology? . *Circulation*. 1999;99:2682-2687.
38. R&D Systems I. Quantikine Human VEGF Immunoassay Catalog Number DVE00 SVE00 PDVE00 [catalogo en internet]. Available at: Accessed 2007.
39. Radiology ESoM. *MusculoSkeletal Ultrasound Technical Guidelines VI. Ankle* [www.essr.org/html/img/pool/ankle.pdf](http://www.essr.org/html/img/pool/ankle.pdf) Skeletal Radiology
40. Riddle D, Pulisic M, Pidcoe P, al e. Risk Factors for plantar fasciitis: a matched case-controlled study. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A:872-877.
41. Riddle D, Schappert S. Volume of ambulatory care visits and patterns of care of patients diagnosed with plantar fasciitis: a national study of medical doctors. *Foot Ankle Int*. 2004;25:303-310.
42. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2008;1:165-174.
43. Schulz K, Altman D, Moher D. CONSORT 2010 Statements: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:698-702.
44. Sheikh I, Tchekanov G, Krum D, al e. Effect of electrical stimulation on arteriogenesis and angiogenesis after bilateral femoral artery excision in the rabbot hind-limb ischemia model *Vasc. Endovascular Surg*. 2005;39:257-265.
45. Skovdal Rathleff M, Molgaard C, Lykkegaard Olesen J. Intra- and interobserver reliability of quantitative ultrasound measurement of the plantar fascia. *J Clin Ultrasound*. 2011;39:128-134.
46. Tasto J. The Use of Bipolar Radiofrequency Microtenotomy in the Treatment of Chronic Tendinosis of the Foot and Ankle *J Tech Foot Ankle Surg* 2006;5:110-116
47. Tountas A, Fornasier V. Operative treatment of subcalcaneal pain *Clin Orthop*. 1996;332:170.
48. Van de Water A, Speksnijder C. Efficacy of Taping for the Treatment of Plantar Fasciosis. A systematic Review of Controlled Trials. *American Podiatric Medical Association*. 2010;100:41-51.
49. Xia YP, Li B, Hylton D, Detmar M, al e. Transgenic delivery of VEGF fo mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*. 2003;102:161-168.
50. Yelland MJ, Del Mar C, Pirozzo S, Schoene ML. Prolotherapy injections for chronic low back pain: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:2126-2133.
51. Zhao M, Dick A, Forrester J, Mc Caig CD. Electric field directed cell motility involves upregulated expression and asymmetric redistribution of the EGF receptors and is enhaced by fibronectin and lamin. *Mol Biol Cell*. 1999;10:1259-1276.

52. Zhao M, Huai B, Wang E, Forrester J, Colin D. Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors *Journal of Cell Science* 2004;117:397-405.
53. Zhao M, Janigro D. Electrical Stimulation and Angiogenesis .The Cell Cycle in the Central Nervous System. In: eds. Humana Press; 2006:495-509.

